

Aus der Chirurgischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. Horst Schebitz

angefertigt unter Leitung von:

Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt
im Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günther Blümel

DIE NARKOSE BEIM MEERSCHWEINCHEN MIT ALFENTANIL UND ETOMIDAT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen
Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Gerhart Pfeufer aus Abenberg

München 1984

Aus der Chirurgischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. Horst Schebitz

angefertigt unter Leitung von:

Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt
im Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günther Blümel

DIE NARKOSE BEIM MEERSCHWEINCHEN
MIT ALFENTANIL UND ETOMIDAT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen
Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-
Maximilians-Universität München

von

Gerhart Pfeufer aus Abenberg

München 1984

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Schebitz

Korreferent: Prof. Dr. A. Petter

Tag der Promotion: 27. Juli 1984

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. <u>EINLEITUNG</u>	1
2. <u>LITERATURSTUDIE</u>	4
2.1. NARKOSEMÖGLICHKEITEN	4
2.1.1. Applikation von Anästhetika	4
2.1.1.1. Intramuskuläre Verabreichung von Anästhetika	5
2.1.1.2. Intraperitoneale Verabreichung von Anästhetika	6
2.1.2. Wahl der Narkose und Technik ihrer Durchführung	9
2.1.2.1. Inhalationsnarkose bei Meerschweinchen	9
2.1.2.2. Injektionsnarkose bei Meerschweinchen	11
2.2. LITERATURSTUDIE ZU DEN IN DIESER ARBEIT UNTERSUCHTEN SUBSTANZEN	15
2.2.1. Etomidat (R 16660 Janssen)	15
2.2.1.1. Chemie	15
2.2.1.2. Dosierung und Applikation	16
2.2.1.3. Wirkung und Nebenwirkung	17
2.2.2. Alfentanil	19
2.2.2.1. Chemie	19
2.2.2.2. Wirkung und Nebenwirkungen	20
2.2.3. Alfentanil in Kombination mit Etomidat bei verschiedenen Tierspezies	24
2.3. PHYSIOLOGISCHE DATEN DES MEERSCHWEINCHENS	26
2.3.1. Blutwerte	26
2.3.2. Herzparameter	26
2.3.3. Atemparameter	26
3. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	27
3.1. ZIELSETZUNG	27
3.2. UNTERSUCHUNGSREIHE A	28
3.2.1. Material und Methode	28
3.2.1.1. Medikamente	28
3.2.1.2. Versuchstiere, Versuchszeit	28

	Seite
3.2.1.3. Dosierung und Applikation	29
3.2.1.4. Untersuchte Parameter	30
3.2.1.5. Auswertung	30
3.2.2. Versuchsreihen	31
3.2.2.1. Versuchsreihe I (n = 42)	31
3.2.2.2. Versuchsreihe II (n = 15)	35
3.2.2.3. Versuchsreihe III (n = 9)	40
3.2.2.4. Versuchsreihe IV (n = 49)	44
3.3. UNTERSUCHUNGSREIHE B	49
3.3.1. Material und Methode	49
3.3.1.1. Versuchstiere, Versuchszeit	49
3.3.2. Versuchsvorbereitung	49
3.3.2.1. Medikamente, Dosierung, Applikation	49
3.3.2.2. Untersuchte Parameter, Meßzeitpunkte, Meß- methoden	50
3.3.3. Statistische Auswertung mit Ergebnissen	51
4. <u>DISKUSSION</u>	60
5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	74
6. <u>SUMMARY</u>	76
7. <u>LITERATUR</u>	78

1. EINLEITUNG

Meerschweinchen finden als Versuchstiere in verschiedenen tierexperimentellen Forschungszweigen weiter Verbreitung. In der kleintierärztlichen Praxis bilden sie neben anderen kleinen Nagern einen stetig ansteigenden Teil am Patientengut. Sollen chirurgische Eingriffe an ihnen durchgeführt werden, so ist dafür ein potentes Narkotikum erforderlich. Es sollte sich durch große therapeutische Breite, leichte Applizierbarkeit, schnellen Wirkungseintritt und Antagonisierbarkeit auszeichnen. Die Wirkungsdauer soll kurz sein, so daß sich für das Tier auch eine möglichst kurze Rekonvaleszenzzeit ergibt. Hohe Wirkstoffspiegel sollen schnell erreicht werden, das Pharmakon soll rasch metabolisiert und ausgeschieden werden. Weder in der An- noch in der Abflußungsphase sollen Exzitationerscheinungen auftreten. Ein hoher Sicherheitsindex ist wünschenswert, um die Narkosedauer nach Bedarf zu verlängern.

Eine den genannten Forderungen entsprechende analgetische Substanz ist das ultrakurz wirksame Fentanylderivat Alfentanil, das seit einiger Zeit mit guten Ergebnissen klinisch in Tier- und Humanmedizin erprobt wird. Seine Kombination mit dem ebenfalls sehr kurz wirksamen Hypnotikum Etomidat bietet sich, wie für andere Spezies, auch für das Meerschweinchen an und soll in der vorliegenden Arbeit anhand der Literatur erörtert und durch eigene Untersuchungen überprüft werden.

Nach Müller und Kiesig (70) machen bestimmte physiologische Eigenschaften die Meerschweinchen zu geeigneteren Modellen zur Simulierung menschlicher pathophysiologischer Mechanismen als Mäuse und Ratten. Von den vielen Vergleichsmöglichkeiten seien nur vier Beispiele aufgezeigt:

1. Der menschliche Organismus und einige tierische Organismen, die auf die Zufuhr von Vitamin C angewiesen sind, reagieren auf Narkotika wesentlich empfindlicher (6). Meerschweinchen können das Vitamin C ebensowenig synthetisieren wie der Mensch, weshalb sie auf die Zufuhr des Vitamin C mit der Nahrung angewiesen sind (59, 70). Spezielle Vorsichtsmaßnahmen müssen deshalb getroffen werden, um sicher zu gehen, daß die Meerschweinchen mit Vitamin C versorgt sind. Dies erreicht man sowohl, indem man dem Trinkwasser Vitamin C beifügt, als auch durch vitaminreiche Frischnahrung.
2. Meerschweinchen sind für Tuberkulose - humanen und bovinen Typs - empfänglich. Deshalb spielen sie auch heute noch eine wichtige Rolle bei der Tuberkulose-diagnostik für Mensch und Rind (59).
3. Besonders große Empfänglichkeit für anaphylaktische und andere allergische Reaktionen sind beim Meerschweinchen beobachtet worden (59). Wie beim Menschen werden allergische Reaktionen auch beim Meerschweinchen meistens durch Immunglobuline vermittelt. Auch hier treten die L-Ketten der Immunglobuline in Kappa und

Lambda Formation auf. Auch das Verhältniss (2 : 1) entspricht den menschlichen Verhältnissen (30).

4. Sowohl beim Menschen als auch beim Meerschweinchen sind bei der Bildung der Placenta nur fetales Endothel, Bindegewebe und Epithel beteiligt. Es gibt bei dieser Art von Placenta kein mütterliches Gewebe zwischen dem fetalen und mütterlichen Blut (Placenta haemochorialis). Die Chorionzotten sind bei beiden Spezies discoidal angeordnet (Placenta discoidea) (46). Das Meerschweinchen ist das einzige "übliche" Versuchstier, das ähnliche Plazentation wie der Mensch hat und ist daher für entsprechende medizinische Fragestellungen geeignet.

2. LITERATURSTUDIE

2.1. NARKOSEMÖGLICHKEITEN

2.1.1. Applikation von Anästhetika

Beim Meerschweinchen kommen für die Injektion von Anästhetika in erster Linie die intramuskuläre und die intraperitoneale Injektion in Frage. Mit gro-
ßer Erfahrung können die Vena cephalica antebrachii, Vena saphena und die sehr kleinen Blutgefäße der Ohrmuscheln für die intravenöse Injektion herangezogen werden, wobei unpigmentierten Ohren der Vorzug gegeben wird (31). Unter Ätherinhalation kann beispielsweise auch in die Vena jugularis injiziert werden (35).

Die Wahl der Applikationsart wird durch das chemische Verhalten des Anästhetikums in Bezug auf Gewebeverträglichkeit, Resorptionsgeschwindigkeit und Metabolisierung bestimmt.

Untersuchungen aus den letzten Jahren weisen darauf hin, daß die Tageszeit, zu der die Applikation des Anästhetikums stattfindet, Einfluß auf die Wirkung einer Substanz oder Behandlung haben kann. Dies ist durch die Tagesrhythmik bedingt, der eine ganze Reihe von biologischen Abläufen unterliegt. Wie bei Tieren wurde aber auch beim Menschen ein Einfluß der Tageszeit auf die Wirkung von Analgetika gefunden (71). Metamizol beispielsweise hat bei Einnahme am frühen Nachmittag einen wesentlich stärkeren analgetischen Effekt als am Morgen oder Abend. Lidocain

wies - am Nachmittag injiziert - eine dreifach längere Wirkungsdauer auf als bei Applikation am Morgen.

Interessant sind ferner tagesrhythmische Toxizitätsunterschiede: Während der Aktivitätsperiode lag nach Gabe von Phenobarbital an Ratten die Mortalitätsrate wesentlich niedriger als bei Gabe während der Ruheperiode (71).

Der biologisch optimale Zeitraum dürfte nur in den wenigsten Fällen bekannt sein. Seine Ermittlung ist mit einem hohen Aufwand verbunden und insbesondere im Rahmen von Screening-Programmen kaum realisierbar. Für Reihenversuche, die einer gewissen Normierung unterliegen sollen, zumindest ist aber die Einhaltung der einmal gewählten Applikationszeit während des gesamten Versuchszeitraumes und bei Wiederholungsuntersuchungen zu gewährleisten (57).

2.1.1.1. Intramuskuläre Verabreichung von Anästhetika

Bei der intramuskulären Injektion eines Narkotikums ist die Resorption im Vergleich zur intravenösen Applikation verlangsamt, dadurch wird auch das Stadium der Exzitation verlängert. Durch Verteilung der Injektionsflüssigkeit auf mehrere Stellen erreicht man eine größere Resorptionsfläche und damit eine schnellere, konzentriertere Wirkung. Eine wirklich intramuskuläre Injektion ist nur möglich, wenn in den isolierten Muskel gespritzt werden kann. Nach Boltz (8) sind zwischen der subcutanen und der intramuskulären Injektion keine wesentlichen Unterschiede bezüglich Resorption und Wirkungsdauer zu sehen.

Lösungsmittel oder das Anästhetikum selbst können zu lokalen Reizungen führen, in deren Verlauf ausgedehnte Nekrosen entstehen können, vor allem bei Substanzen, die ein stark saures Lösungsmittel benötigen (8). Nach intramuskulärer Injektion erreicht ein Narkotikum (z. B. Morphin oder Barbiturat) in etwa 10 - 20 Minuten seinen höchsten Blutspiegel. Wegen dieser langen Zeit bis zum Wirkungseintritt wird die intramuskuläre Injektion auch häufig nur zur Basisnarkose und zur medikamentösen Narkosevorbereitung (Prämedikation) verwendet (105). Eine Beschleunigung des Wirkungseintrittes auf etwa 5 - 10 Minuten könnte durch Zusatz von Hyaluronidase erreicht werden (105). Nach Kuschinsky und Lüllmann(58) spaltet dieses Enzym Hyaluronsäure, eine Mucopolysaccharidsäure, die ein wesentlicher Bestandteil der Bindegewebskittsubstanz ist. Durch die Aktivität der Hyaluronidase wird das Gewebe aufgelockert. Zur Verteilung und Resorption injizierter Lösungen stehen dann größere Flächen zur Verfügung.

2.1.1.2. Intraperitoneale Verabreichung von Anästhetika

Die im Abdomen vorhandene peritoneale Gleitflüssigkeit steht mit dem Blutplasma in einem ständigen Austausch. Das konnte durch intraperitoneale und intravenöse Injektion mit radioaktiv markiertem Plasma und schwerem Wasser sowohl für Versuchstiere als auch für den Menschen nachgewiesen werden (82, 86). Für die Resorption der peritonealen Flüssigkeit stehen auch die Stomata des Zwerchfells zur Verfügung (5, 82, 86).

Da das Bauchfell eine große Resorptionsfläche ist, tritt nach Angabe von Bolz (8) die Wirkung der Narkotika nur geringgradig verzögert im Verhältnis zur intravenösen Narkose ein. Auch ist in der Dosierung eines Narkotikums im allgemeinen kein großer Unterschied festzustellen. Man kann empirisch etwa die Höchstdosis für eine intravenös zu verabreichende Narkose als effektive Dosis intraabdominaler Injektion setzen (8).

Nach den Ergebnissen von Rechl et al. (81) allerdings ist die Anflutungszeit von intraperitoneal verabreichten Anästhetika, verglichen mit der intravenösen Applikation stark verzögert. Je nach Abbaurate des gewählten Narkotikums muß im Vergleich zur intravenösen Dosis verhältnismäßig mehr an Substrat verabreicht werden. Für Etomidat, das eine sehr kurze Halbwertszeit aufweist, wird ein Verhältnis von ca. 1 : 12 für Metomidat mit einer längeren Verweilzeit eines von 1 : 2,5 angegebenen (17, 23, 36, 97). Das Resorptionsproblem kann eine verlängerte An- und Abflutungszeit und damit ein verlängertes Toleranzstadium, aber auch eine hinausgezögerte Nachschlafzeit im Gegensatz zur intravenösen Applikation bedeuten. Die Resorptionszeit eines intraperitoneal verabreichten Arzneistoffes ist jedoch auch von der Konzentration und der injizierten Flüssigkeitsmenge abhängig. Nach dem Soehring'schen Gesetz ist bei subcutaner und intraperitonealer Injektion die Resorptionszeit umgekehrt proportional der angewendeten Konzentration und der injizierten Flüssigkeitsmenge.

Die intraabdominale Narkose wird in den Fällen praktiziert, wo die intravenöse Narkose nicht möglich oder technisch schwierig ist. Deshalb kommen für die intraperitoneale Narkose hauptsächlich Jungtiere (Ferkel und Welpen) und kleine Versuchstiere in Betracht (8, 81, 95). Es ist aber zu beachten, daß bei einer Dosis, die eine ausreichende Toleranz bewirkt, die gleichen Komplikationen auftreten können, wie nach intravenöser Injektion, was Frey et al. bei der experimentellen Barbituratnarkose feststellen (26).

Da eine Narkose bei intraperitonealer Applikation nicht steuerbar ist, sollte eine Substanz mit großer therapeutischer Breite verwendet werden.

Meerschweinchen sind gegen die intraperitoneale Injektion empfindlich. Der Leib ist meist prall gefüllt und das Anstechen des Darms führt leicht zu tödlichen Peritonitiden innerhalb 24 Stunden (8).

Nach Hall und Clarke (32) beträgt das Gewicht des Gastrointestinaltrakts beim Meerschweinchens je nach Füllungsgrad zwischen 20 und 40 % des Körpergewichts. Unterschiedliche Resultate können deshalb bei intraperitonealer und intramuskulärer Injektion auftreten.

Unsachgemäße Injektion in Leber, Milz, Intestinaltrakt, Harnblase oder Abdominalfett führt zu veränderter Induktion oder zu postanästhetischen Komplikationen (59, 66).

Es muß deshalb sehr sorgfältig vorgegangen werden und die Bauchwand möglichst bei paramedianer Injektion vor dem Einstich etwas angehoben werden. Es wird bei Kopftiefhaltung des zu narkotisierende Tieres injiziert (8. 95).

Merkenschlager und Hiller (66) beschrieben beim Meer-schweinchen bei intraperitonealer Injektion bis zu 20 % Fehlinjektion.

2.1.2. Wahl der Narkose und Technik ihrer Durchführung

2.1.2.1. Inhalationsnarkose bei Meerschweinchen

Nach Wasel (103) lassen sich auch bei der Inhalations-narkose beim Meerschweinchen vier verschiedene Stadien unterscheiden.

Im Stadium II kommt es zu willkürlichen Bewegungen, hervorgerufen durch Angst und Erregung. Das Stadium II ist gekennzeichnet durch Bewußtlosigkeit; die Reflexantwort auf äußere Reize ist aber erhalten und eher noch verstärkt. Die Phase III ist das chirurgische Toleranzstadium. Im Toleranzstadium fehlt die Reflexerregbarkeit größtenteils, die Atmung wird regelmäßig und entspannt, die Muskulatur schlaff. Im Stadium IV wird das medulläre Atemzentrum gehemmt. Atemstillstand tritt ein, dem kurz darauf der Herzstillstand folgt. Vor jeder Inhalationsnarkose sollte eine Prämedikation mit Atropin 0,25 mg/kg KG erfolgen (103).

Zur Inhalationsnarkose eignen sich beim Meerschweinchen Äther, Lachgas, Halothan und Methoxyfluran. Die Anwendung dieser Narkotika verlangt nach Hoar (42) keine Prämedikation. Die Tiere sind während der Anflutungsphase mit Halothan oder Methoxyfluran nicht übermäßig aufgeregt, die Speichelsekretion ist nur minimal angeregt. Methoxyfluran bietet gegenüber Äther einige Vorteile. Es ist nicht explosiv und erfordert keine Prämedikation; die Einleitung erfolgt ohne große Exzitation innerhalb

von 4 - 8 Minuten. Methoxyfluran kann über eine mit Gaze oder Watte gefüllte Maske verabreicht werden, 1 - 2 ml genügen in der Regel (94). Allerdings ist ein großer Nachteil des Methoxyflurans, daß es bis zu 50 % im Gegensatz zu den anderen Inhalationsnarkotika metabolisiert wird, was eine verzögerte Ausscheidung bedingt. Nach Green (28) ist Lachgas-Sauerstoff (1 : 1) die sicherste Inhalationsnarkose bei kleinen Versuchstieren mit Methoxyfluran in geringer Konzentration.

Die zu inhalierenden Substanzen können über einen Zerstäuber (Verdampfer) in eine kleine Gesichtsmaske geleitet werden. Der Abstand der Maske von der Nase des Tieres und damit die Konzentration des Anästhetikums in der Einatemluft wird entsprechend dem Narkotikum variiert (103). Äther sollte nur für kurze Eingriffe verwandt werden; es führt zur Reizung der Schleimhäute im Atmungsstrakt und Pharynx mit starker Schleim- und Speichelbildung. Atropin beugt dem (95, 103) in einer Dosierung von 0,25 mg/kg KG vor. Diese Dosis ist höher als die, welche für die meisten Spezies empfohlen wird (95). Jedoch wird von erhöhter Blutungsneigung bei chirurgischen Eingriffen nach Atropingabe berichtet (95). Die Äthernarkose kann auch unter Zuhilfenahme eines Äthertopfs vorgenommen werden.

Die Inhalationsnarkose ist beim Meerschweinchen gut steuerbar, jedoch für das Tier mit Risiko verbunden. So treten bei Äther und Halothan in der Einleitungsphase häufig Exzitationen auf; dies veranlaßt häufig den Anästhesisten, rasch die Narkose weiter zu ver-

tiefen. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite führt das Anfluten hoher Konzentrationen oft zum plötzlichen Atem- und Herzstillstand der Tiere.

Die Trachea der Meerschweinchen ist wie bei anderen Nagetieren nicht leicht zu intubieren (95). Außerdem besteht bei der Intubation des Meerschweinchens die Gefahr, die häufig in der Maultasche befindlichen Futterreste mit in die Trachea einzuführen (22).

2.1.2.2. Injektionsnarkose bei Meerschweinchen

Pentobarbital

Pentobarbital ist ein gebräuchliches Narkosemittel für diese Spezies. Erfolgreiche Versuche, Pentobarbital in die Ohrtrandvene zu injizieren, sind unternommen worden. Gewöhnlich wird Pentobarbital intraperitoneal injiziert. Verdünnung der 6 %igen Lösung mit derselben Menge an physiologischer Kochsalzlösung wird empfohlen (62). Die anästhetische Dosis von intraperitoneal verabreichtem Pentobarbital variiert von 28 - 40 mg/kg KG. Mit einer Dosis von 37 mg/kg KG erreicht Soma (95) im Durchschnitt eine narkotische Wirkung von 21 Minuten. Nach Soma (95) kann die Dauer der chirurgischen Toleranz auf 49,6 Minuten verlängert werden, wenn Chlorpromazin 25 mg/kg KG als Prämedikation intramuskulär und Pentobarbital in einer Dosierung von 30 mg/kg KG intraperitoneal verabreicht werden. Kleinere Dosen von Chlorpromazin (10 mg/kg KG) oder Pentobarbital (25 mg/kg KG) änderten die Zeit der chirurgischen Toleranz nicht signifikant. Die Gesamtschlafdauer wird nicht angegeben.

Nach Merckenschlager und Hiller (66) bewirken 25 mg/kg KG Pentobarbital intraperitoneal injiziert eine 90-minütige Narkose. Cannel (12) beobachtete bei einer Dosis von 37,5 mg/kg KG intraperitoneal eine unterschiedliche narkotische Wirkung von 8 - 82 Minuten Dauer, bei einer Gesamtschlafzeit von 2 - 6 1/2 Stunden.

Die Letaldosis von intraperitoneal injiziertem Pentobarbital variiert von 45 - 70 mg/kg KG. Jüngere Tiere sind weniger empfindlich als ältere (95).

Nach Merckenschlager und Hiller (66) wird mit Evipan-Na 1 %ig in einer Dosierung von 12 - 15 mg/100 g KG intraperitoneal eine 3- bis 4-stündige Narkose erzielt. Dasselbe Resultat wird mit Evipan-Na 2 %ig erreicht. Mit Thiogenal 2 %ig 10 mg/100 g KG intraperitoneal appliziert, erreicht man eine tiefe, etwa 30-minütige Anästhesie (66).

Fluanison-Fentanyl (Hypnorm^R)

Beim Meerschweinchen wird Hypnorm in einer Dosierung von 0,5 ml/Tier intramuskulär verabreicht; bei schweren Tieren empfiehlt sich eine Erhöhung auf 0,7 ml/Tier. Innerhalb von 20 Minuten wird eine Anästhesie für die Dauer einer dreiviertel Stunde erreicht. Eine Prämedikation mit Atropin ist nicht erforderlich. Die halbe Initialdosis kann gegebenenfalls nachinjiziert werden. Auch beim Meerschweinchen zeigt sich eine Atemdepression, die aber keine Komplikation verursacht (103).

Hypnorm in einer Dosis von 0,5 ml/kg KG in Kombination mit Metomidat 25 mg/kg KG intramuskulär in getrennten Spritzen verabreicht, ruft eine Wirkungsdauer von 120 Minuten hervor. Zur Nachinjektion wird ein fünftel der Basisdosierung von Metomidat empfohlen (22).

Carfentanyl-Etomidat

Eine Dosierung von 0,004 mg/kg KG Carfentanyl in Kombination mit 20 mg/kg KG Etomidat intramuskulär führt nach Oberhuber (77) zu einem etwa 25-minütigen chirurgischen Toleranzstadium. Es kommt zu deutlicher Atemdepression und metabolischer Acidose; Herzfrequenz und Blutdruck werden nicht entscheidend beeinflusst. Die Aufwachphase ist relativ kurz und exzitationsfrei. Im Vergleich zu den beschriebenen Narkosen bietet sie nach Oberhuber die größte Sicherheitsbreite.

Carfentanyl ist im Handel nicht erhältlich.

Ketamin-Hydrochlorid

Wie beim Kaninchen besteht auch hier eine große Schwankungsbreite in den Dosierungsangaben, die von 22 - 150 mg/kg KG reichen. Wasel (103) empfiehlt eine Dosis von 100 - 150 mg Ketamin /kg KG. Nach einer knapp 10 Minuten dauernden Einleitungszeit wird eine Wirkungsdauer für eine halbe bis eine Stunde erzielt. Ketaminhydrochlorid wird intramuskulär injiziert.

Ketamin-Xylazin intramuskulär

Nach Wasel (103) wird diese Narkosekombination vor allem für Zahn- und Abszeßbehandlungen sowie zur Exstirpation von Tumoren verwendet. Die Dosierung beträgt 100 mg/kg KG Ketamin und 2 mg Xylazin/kg KG. Die Einleitungszeit ist kurz, sie beträgt etwa 5 Minuten. Die Tiere zeigen für etwa 20 Minuten gute Analgesie und Muskelrelaxation, der Nachschlaf dauert in der Regel eine halbe bis eine Stunde (98).

Fentanyl-Droperidol (Innovar-vet^R) intramuskulär

1 ml Innovar-vet^R enthält 0,4 mg Fentanyl und 20 mg Droperidol. Unterschiedliche Dosierungen werden von 0,15 ml/kg KG bis 0,88 ml/kg KG empfohlen (103).

Nach den Versuchsergebnissen von Wasel (103) ist für Meerschweinchen eine Dosierung von 0,8 ml Innovar-vet^R /kg KG anzuraten, womit ein guter analgetischer Effekt erzielt wird. Die Tiere behalten in der Regel die natürliche Körperlage bei, jedoch wird das Verbringen in Rückenlage toleriert. Die Analgesie hält etwa eine Stunde an, während die Sedationsdauer drei bis vier Stunden beträgt. In einzelnen Fällen wird erhöhter Muskeltonus beobachtet. Die Atemdepression ist hier geringer als beim Kaninchen.

Fentanyl-Diazepam

In einer Dosierung von 1 mg Fentanyl/kg KG intramuskulär und 2,5 mg Diazepam/kg KG intraperitoneal wird gute Analgesie erreicht. Die sehr lange Nachschlafdauer muß berücksichtigt werden (65).

Weitere Anästhetika und deren Dosierungen

Barnes und Eltherington (3) beschreiben den Einsatz von Phenobarbital, Secobarbital, Thiobarbital, Thiome-
thanol und Urethane. Alphaxolone-Alphadolone wird von Green et al. (29) bei allen kleinen Labortieren erfolgreich eingesetzt.

2.2. LITERATURSTUDIE ZU DEN IN DIESER ARBEIT UNTERSUCHTEN SUBSTANZEN

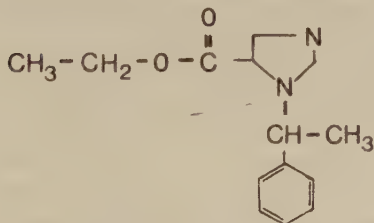
2.2.1. Etomidat (R 16660 Janssen)

Etomidat wurde 1965 von Janssen Pharmaceutica (Beerse/Belgien) synthetisiert. Es ist ein kurz wirksames, barbitursäurefreies Ultrakurzhypnotikum.

2.2.1.1. Chemie

Chemisch ist Etomidat:

R-(+)-Ethyl-1-(α -methyl-benzyl)-imidazol-5-carboxylat und hat folgende Strukturformel: dabei wurde die Methylgruppe des ihm nah verwandten Metomidate (Hypnodil^R) durch eine Äthylgruppe ersetzt.

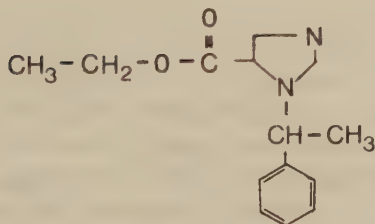


Etomidate

C₁₄H₁₆N₂O₂

MW 244,28

Im Vergleich dazu Metomidate



Metomidate

C₁₃H₁₄N₂O₂

MW 230,66

Etomidat (R 16 660), ein weiß-gelbliches Pulver, ist eine Base und läßt sich daher nur in verdünnten organischen Säuren, deren pH-Wert unter 3 liegt, gut lösen z. B. in Propylenglycol, Alkohol und Chloroform.

Der pH-Wert von Etomidat (R 16 660) liegt nach eigenen Messungen bei 1.19.

2.2.1.2. Dosierung und Applikation

Bisher wurde Etomidat bei folgenden Spezies erprobt:

Hund

Beim Hund gibt es verschiedene Angaben (45, 48, 72, 83, 104); sie variieren von 0,35 mg bis 3 mg/kg KG intravenös. Die Etomidatkonzentration ist unabhängig von der mit ihm kombinierten Analgetikadosis.

In der Kombination mit Fentanyl (21), Droperidol, Carfentanyl (33) und Alfentanil (93) wird 1 mg/kg KG intravenös verabreicht.

Katze

Die Angaben über die Dosierung bei der Katze variieren zwischen 0.15 und 4 mg/kg KG intravenös (2, 80, 89).

Ratte

Bei der Ratte liegt die Dosierung für intravenöse Applikation zwischen 1 und 9 mg/kg KG intravenös (13, 39, 40, 48); für intraperitoneale Narkose wird 12 mg/kg KG intraperitoneal verwendet (39, 40). In Kombination mit Carfentanyl wird eine Dosis von 20 mg/kg KG (88) bzw. 15 mg/kg KG (79) intramuskulär empfohlen.

Meerschweinchen

In Kombination mit Carfentanyl beträgt die Dosierung nach Oberhuber (77) 20 mg/kg KG intramuskulär. Neumann et al. (73) geben eine Dosierungsbreite von 20 - 25 mg/kg KG intramuskulär an.

Schwein

Die Narkosemethode beim Schwein mit dem Neuroleptikum Azaperon intramuskulär und dem Hypnotikum Etomidat intravenös bzw. Etomidat intraperitoneal hat sich im klinischen Einsatz bewährt (1, 2, 3, 36, 81).

2.2.1.3. Wirkung und Nebenwirkung

Als besonderer Vorteil des intravenösen Kurzhypnotikums gilt seine große therapeutische Breite (19) und das Fehlen einer Histaminfreisetzung (18). Selbst nach Zufuhr des Mehrfachen einer klinischen Dosis kommt es nur zu sehr geringen direkten oder indirekten Veränderungen aus Myokard- und Kreislauffunktionen (37, 45, 83). (Beim Kaninchen üben sehr hohe Dosen (2 - 8 mg/kg KG) jedoch einen signifikanten depressiven Effekt auf den mittleren Aortendruck, das Kontraktionsvermögen des Myokards und den peripheren Gefäßwiderstand aus (44)). Beobachtungen an Patienten und Versuchstieren sprechen dafür, daß die Atmung durch Etomidat weniger beeinträchtigt wird als durch andere Kurznarkotika (37, 85). Die Wirkung von Etomidat tritt bei intravenöser Verabreichung innerhalb einer Minute post injectionem ein. Die Wirkungsdauer hängt von der Gesamtdosis, nicht von der Injektionsgeschwindigkeit ab (47, 48).

Metabolisierung

Die biologische Halbwertszeit des Etomidat ergibt nach Schüttler et al. (91) 70 Minuten beim Menschen. Der Hauptmetabolit der Etomidatbase, die R-(+)-1-(4-methylbenzyl)-5-imidazolcarboxylsäure, wird durch Hydrolyse des Carboxylesters gebildet. Der nicht pharmakologisch wirksame Metabolitenspiegel erreicht in der 7. Minute post injectionem seinen maximalen Wert. Der Metabolit konzentriert sich zu diesem Zeitpunkt in Niere, Leber und Plasma. Die relativ langsame Elimination erfolgt zum größten Teil über den Harn, zum geringeren Teil über die Faeces (39, 40).

Beim Menschen sind lokale Schmerzempfindung bei der Injektion von Etomidat in peripheren Venen mit geringem Durchmesser (27, 43) und Myoklonien (27, 43, 56) die häufigsten Nebenwirkungen. Nach Schubert und Schubert (90) führt eine versehentliche paravenöse Injektion zu heftigen Schmerzreaktionen.

Bei einer Injektionsgeschwindigkeit von über 40 Sekunden waren die Myoklonien deutlich schwächer als bei einer Injektionsgeschwindigkeit von 20 Sekunden (21).

In der Humanmedizin wird Etomidat zusammen mit dem Analgetikum Fentanyl oder Alfentanil häufig als Einleitungs- und Kurznarkose angewandt (20, 24, 25, 55, 56, 64, 78, 100).

Akute Toxizität und Sicherheitsbreite

Nach Janssen et al. (47, 48) liegt die LD 50 für die Ratte bei 48 mg, für den Hund bei 7,56 mg/kg KG. Die Sicherheitsbreite (LD 50 : ED 50) beträgt bei der Ratte 32 und beim Hund 15,9.

2.2.2. Alfentanil

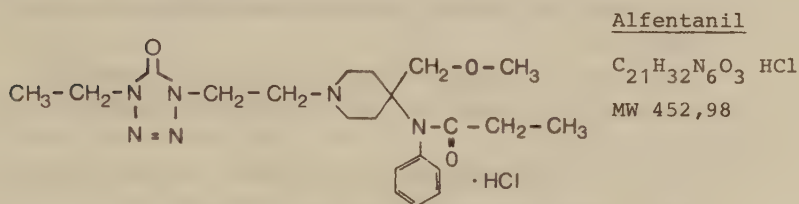
2.2.2.1. Chemie

Alfentanil (R 39 209) stellt chemisch ein Derivat des Fentanyls (R 4263 Janssen) dar.

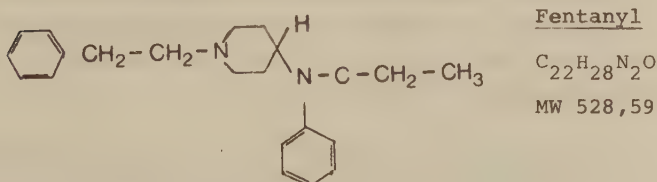
Die chemische Bezeichnung von Alfentanil lautet:

N- 1- 2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl) ethyl -4-(methoxymethyl)-4-piperidinyll -N-phenylpropanimid monohydrochlorid.

Die Strukturformel ist vergleichend zur Strukturformel des Fentanyls dargestellt:



Alfentanil wurde 1977 von Janssen synthetisiert. Es ist ein ultrakurz wirksames mittelpotentes Analgetikum.



Alfentanil, ein weißliches Pulver, ist in Methanol und Chloroform sehr gut, in Wasser, Äthanol und Propanol gut löslich. Der Schmelzpunkt liegt bei 135 - 140° C.

In 1 ml der wässrigen Injektionslösung sind 0,5 mg Alfentanilhydrochlorid und 9 mg Natriumchlorid enthalten. Der pH liegt dabei von 4,3 bis 6 (49, 74). Nach eigenen Messungen liegt der pH bei 5,18.

2.2.2.2. Wirkung und Nebenwirkungen

Die Vorteile von Alfentanil, einem Fentanylabkömmling, verglichen mit anderen analgetischen Narkotika, sind folgende:

- schneller Wirkungseintritt, ein bis zu dreifach schnelleres Einsetzen der Wirkung als Fentanyl (14, 16, 53, 74)
- sehr kurze Aktionsdauer, die Hälfte bis ein Drittel der Wirkungsdauer von Fentanyl (14, 16, 74)
- kurze Eliminationshalbwertszeit (9) im Vergleich zu Fentanyl (63)
- gute Handhabung: die Dauer der Analgesie ist dosisabhängig (53)
- schnelle Aufwachphase
- postoperative Übelkeit und Erbrechen treten nur selten auf
- klinisch nicht erkennbare Atemdepression
- keine Schmerzreaktion beim Injizieren (53).

Pharmakologie

Alfentanil ist im Plasma zu 92 % an Eiweiße gebunden, die Erythrozytenbindung ist mit weniger als 0,1 % äußerst gering (92). Der Prozentsatz von freiem, also wirksamem Alfentanil ist annähernd konstant, auch bei verändertem Eiweißgehalt oder pH-Wert. Dies erreicht große klinische Bedeutung, da bei Azidose oder Eiweißmangel bei gleicher Dosierung mit keinem verstärkten Wirkeffekt zu rechnen ist.

Der Plasmaspiegelverlauf zeigt beim Menschen nach intravenöser Injektion initial ein schnelles Absinken mit einer Halbwertszeit von 4,3 Minuten, es schließt sich ein langsamerer Abfall mit einer Halbwertszeit von 70 Minuten an (41).

Die Umverteilung von Alfentanil in andere Gewebe erfolgt sehr rasch, bei der Ratte finden sich 2 Minuten post injectionem noch 9 - 10 % der verabreichten Dosis im Plasma (68). Die höchsten Gewebespiegel werden 15 Minuten post injectionem in Leber und Nieren gemessen (53).

Alfentanil wird schnell metabolisiert. Die inaktiven Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin (73 - 77 %) ausgeschieden.

Beim Hund sind nach 24 Stunden 50 % der applizierten Dosis ausgeschieden, nach 3 weiteren Tagen 77 % mit dem Harn und 8 % mit der Faeces (67). Die im Körper verbleibenden Metaboliten sind pharmakologisch nicht wirksam.

Eingehend wurde die Auswirkung von Alfentanil auf die Hämodynamik, die Myocardfunktion, die Atmung, auf Liquordruck, Gehirnstoffwechsel und auf den Stoffwechsel untersucht (10, 14, 15, 16, 34, 92, 102).

Alfentanil stimuliert wie alle Morphinderivate das autonome Nervensystem. Beim Hund führt eine Dosis von 0,005 mg bis 0,04 mg/kg KG zu einem Überwiegen des Vagotonus. Höhere Dosen von 0,04 mg - 1,25 mg/kg KG bewirken ein neurovegetatives Gleichgewicht. Mit Dosen von 1,25 mg - 5 mg/kg KG kommt es zur Hyperaktivität des Sympathikus.

Die Wirkung auf Herz und Kreislauf ist dosisabhängig. Untersuchungen an Mischlingshunden mit kumulativen Dosen

intravenös appliziert ergaben folgendes Resultat:
0,16 mg - 1,25 mg/kg KG: die Herzfrequenz erfährt durch ein Ansteigen des Vagotonus initial eine leichte Abnahme, die von partiellen AV-Blocks begleitet wird. Nach kurzer Zeit stabilisiert sich die Herzfrequenz jedoch wieder.

1,25 mg - 5 mg/kg KG: Die Herzfrequenz steigt leicht an, die Rhythmusstörungen verschwinden.

Bei Dosierungen von 0,16 mg - 2,5 mg/kg KG bleiben sowohl der periphere und pulmonale Gefäßwiderstand und der Sauerstoffbedarf des Myokards unbeeinflusst (102), da sich Herzfrequenz und Blutdruck nach einem initialen Abfall post injectionem nicht deutlich ändern.

Alfentanil wirkt im Vergleich zu Fentanyl 2 - 3,5 mal weniger atemdepressiv. Der Wachwert wird post operativ verglichen mit anderen Morphinabkömmlingen schneller erreicht (10, 53).

Antagonisierbarkeit

Die Wirkung von Alfentanil kann mit einer einzelnen Dosis Naloxon aufgehoben werden. In einer Studie von Niemegeers (75) kann bei der Ratte mit 0,02 mg Naloxon /kg KG intravenös die Wirkung von 0,16 mg Alfentanil/kg KG vollständig aufgehoben werden.

Akute Toxizität und Sicherheitsbreite

Die weite Sicherheitsbreite von Alfentanil zeigt sein therapeutischer Index (LD 50/ED 50) von 1080 bei der Ratte. Für Pethidine, Morphin und Fentanyl lauten diese Werte 4.72, 71.0 und 277 (54, 74, 76).

Alfentanil zeigt keinen negativen Effekt auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten (51). Bei der Anwendung hoher Dosierungen kommt es jedoch bei Ratte und Kaninchen zu einem Rückgang der Überlebensrate der Nachkommenschaft (50).

Nebenwirkungen

Alfentanil kann Muskelrigidität, beim Menschen besonders der Brustmuskulatur, erzeugen. Euphorie, Miosis und Bradykardie können als weitere Nebenwirkungen auftreten. Das mögliche Auftreten eines postoperativen Brechreizes ist von verhältnismäßig kurzer Dauer. Droperidol kann zum Zurückdrängen der Nebenwirkungen als Prämedikation eingesetzt werden, jedoch wird dann die Aufwachphase verlängert (53).

Alfentanil bietet aufgrund seines pharmakologischen Profils erhebliche Vorteile gegenüber länger wirkenden Opioiden. So schließt die kurze Eliminations-Halbwertszeit, die der des Etomidat (92) entspricht und nur geringe interindividuelle Schwankungen aufweist, beim Fehlen von sekundärem Wiederansteigen des Plasmaspiegels, ein respiratorisches Rebound-Phänomen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit aus. Klinisch ergeben sich somit besondere Vorteile in der frühen postoperativen Phase sowie für kurze operative, einschließlich ambulante Eingriffe. Die notwendige postnarkotische Überwachung kann durch Alfentanil kürzer und sicherer gestaltet werden. Alfentanil kann für längere Operationen im Dauertropf verabreicht werden.

Kombinationen mit anderen Anästhetika

Benzodiazepine, Neuroleptika, Barbiturate, Hypnotika, Allgemeinanästhetika (z. B. N_2O) potenzieren die Wirkung von Alfentanil bezüglich des analgetischen Effekts und verlängern die Dauer der Atemdepression (14).

Nach Hartung et al. (34) rufen Alfentanil und Etomidat in einer Mischspritze intravenös appliziert eine kurze Atemdepression hervor. Dieser von Alfentanil induzierte Effekt wird von Etomidat potenziert. Mit Naloxon kann die Alfentanilwirkung antagonisiert werden.

2.2.3. Alfentanil in Kombination mit Etomidat bei verschiedene Tierspezies

Hund

Nach Seiler (93) ist die Kombination Alfentanil/Etomidat beim Hund als Kurz- und Einleitungsnarkose geeignet.

Kalb

Die Alfentanil/Etomidat-Narkose kann beim Kalb nach Limmer (61) als Ultrakurz- und Einleitungsnarkose verwendet werden.

Kaninchen

Die Kombination Alfentanil/Etomidat mit Azaperon als Prämedikation stellt nach Bauer (4) eine geeignete Methode für eine Kurz- und Einleitungsnarkose dar.

Schaf und Ziege

Tonzer (99) ermittelte eine geeignete Dosierung einer Kurz- und Einleitungsnarkose bei Schaf und Ziege.

Ratte

Die intramuskuläre Verabreichung der Kombination Alfentanil/Etomidat erbrachte mit Alfentanildosen von 0,025 bis 0,075 mg/kg KG bei gleichbleibender Etomidatdosis (15 mg/kg KG) keine chirurgische Toleranz.

Eine Erhöhung der Alfentanildosis auf 0,100 - 0,200 µg/kg KG führt zu narkoseähnlichen Zuständen unterschiedlicher Tiefe mit hohen Letalitätsraten und langen Nachschlafzeiten.

Ähnlich günstige Ergebnisse wie in der vorliegenden Arbeit war bei intraperitonealer Injektion zu sehen. Mit 0,200 mg Alfentanil + 15 mg Etomidat/kg KG wurde eine Analgesiedauer von 15 - 25 Minuten erreicht. Das Injektat wurde in einer Mischspritze mit physiologischer Kochsalzlösung auf 2 ml verdünnt.

Die Rekonvaleszenzzeit betrug dabei zwischen 55 und 70 Minuten (11).

2.3. PHYSIOLOGISCHE DATEN DES MEERSCHWEINCHENS

2.3.1. Blutwerte

Beim Meerschweinchen differieren die Blutwerte sehr stark. Sie sind unter anderem vom Alter, von der Fütterung und von dem physiologischen Zustand der Tiere abhängig. Die Erythrozyten- und Hämoglobinwerte der Meerschweinchen sind denen der Kaninchen ähnlich (101):
 $4.61 - 5.81 \times 10^6 \text{ mm}^3$
Blutvolumen: 6.96 ml/100 g KG (101)

2.3.2. Herzparameter

Herzfrequenz; 229 - 319 1/min (73, 77, 101)
pa syst: 76.7 mmHg (101)
pa diast: 48.8 mmHg (101)
pa mean: 57.2 mmHg (101)
 $69.5 \pm 2.5 \text{ mmHg}$ (73, 77)

2.3.3. Atemparameter

Atemfrequenz/Minute 69 - 104 1/min (73, 77, 101)
Minutenvolumen 162 (90 - 380) ml (101)
pa O₂ $79.6 \pm 4.9 \text{ mmHg}$ (73, 77)
pa CO₂ $35.5 \pm 2.4 \text{ mmHg}$ (73, 77)
pH $7.422 \pm 0.022 -\log \text{H}^+$ (73, 77)
BEa $-1.09 \pm 2.4 \text{ mmol/l}$ (73, 77)
HCO₃ $23.2 \pm 1.7 \text{ mmol/l}$ (73, 77)

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. ZIELSETZUNG

Alfentanil, ein Fentanylderivat, wird seit einiger Zeit in Kombination mit Etomidat mit guten Ergebnissen klinisch erprobt.

Brauchbare Werte wurden bisher bei Untersuchungen an Hund, Ratte, Kalb, Kaninchen, Schaf und Ziege gewonnen (4, 11, 61, 93, 99).

Ziel dieser Arbeit ist, auch beim Meerschweinchen die Kombination von Alfentanil und Etomidat zu testen. Die Forderungen an diese Ultrakurznarkose sind vor allem kürzere Nachschlafzeit als bei den bisher angewandten Narkosen, gute Analgesie und Muskelrelaxation.

Dabei sollte Atmung, Herz und Kreislauf möglichst wenig beeinflusst werden. Die Einschlaf- und Aufwachphase sollen kurz und exzitationsfrei sein.

Im folgenden Teil soll die Applikationsart und die niedrigste Dosierung, die chirurgische Toleranz erzeugt, für Alfentanil in Verbindung mit Etomidat ermittelt werden.

Der darauffolgende Teil der Arbeit untersucht mit den oben gewonnenen Ergebnissen die Herz- und Kreislaufparameter und das Verhalten des respiratorischen Systems unter den genannten Narkosekombinationen.

3.2. UNTERSUCHUNGSREIHE A

3.2.1. Material und Methode

3.2.1.1. Medikamente

Die Injektionslösung von Alfentanil (R 39209, Janssen) enthielt in 1 ml 0,5 mg Alfentanilhydrochlorid.

Die verwendete Injektionslösung von Etomidat (R 16 660, Janssen), enthält in 1 ml 125 mg Etomidat/HCl.

Etomidat wird entsprechend den Untersuchungen von Oberhuber (77) mit 20 mg/kg KG für alle Untersuchungen angesetzt.

3.2.1.2. Versuchstiere, Versuchszeit

Als Versuchstiere dienen für die Voruntersuchung insgesamt 115 männliche Meerschweinchen, mit Gewichten von durchschnittlich 690 g, davon waren:

42 Tiere zur intramuskulären Untersuchung

15 Tiere zur intraperitonealen Untersuchung, Injektat
unverdünnt

9 Tiere zur intraperitonealen Untersuchung, Injektat
1 : 9 verdünnt

49 Tiere zur intraperitonealen Untersuchung, Injektat
1 : 4 verdünnt

eingesetzt.

Die einmal gewählte Applikationszeit zwischen 11.00 und 15.00 Uhr wurde während des gesamten Versuchszeitraumes eingehalten.

Währenddessen wurde auch der atmosphärische Luftdruck aufgezeichnet.

3.2.1.3. Dosierung und Applikation

Um eine für das Meerschweinchen geeignete Applikationsart zu finden, wurden vier Versuchsreihen gebildet, jeweils mit unterschiedlichen Dosierungen.

Versuchsreihe I (n = 42):

Applikationsart: intramuskulär, Injektat: Alfentanil und Etomidat

Dosierungen: 50 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 4)
75 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 4)
100 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 10)
150 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 10)
200 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 8)
250 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 2)
300 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 4).

Versuchsreihe II (n = 15):

Applikationsart: intraperitoneal, Injektat: Alfentanil und Etomidat, unverdünnt

Dosierungen: 125 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 1)
150 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 6)
175 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 2)
200 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 3)
300 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 3)

Versuchsreihe III (n = 9):

Applikationsart: intraperitoneal, Injektat: Alfentanil und Etomidat, 1 : 9 verdünnt

Dosierungen: 100 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 2)
150 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 4)
200 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 3)

Versuchsreihe IV (n = 49):

Applikationsart: intraperitoneal, Injektat: Alfentanil und Etomidat, 1 : 4 verdünnt

Dosierungen: 100 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 5)
150 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 30)
175 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG (n = 14)

Die Injektionslösungen von Alfentanil und Etomidat wurden in einer Mischspritze zügig intramuskulär bzw. intraperitoneal appliziert.

3.2.1.4. Untersuchte Parameter

Atemfrequenz, Stellreflex, Muskeltonus, Lid-, Corneal-, Fall-, Ohrblas-, Zwischenzehen-, Nasenanblasreflex, Lautempfindlichkeit, Sedation, Schlaf, Schmerzempfindlichkeit, Exzitationen, Weckbarkeit und die Rekonvaleszenzzeit (erste spontane Futteraufnahme).

3.2.1.5. Auswertung

Es wurden die untersuchten Parameter in tabellarischer Form unter Zugrundelegung der Medianwerte zusammengefaßt. Die ermittelten Werte für die Rekonvaleszenzzeit wurden zeit- und dosierungsabhängig als lineare Kurve graphisch dargestellt. Für die Darstellung der Atemfrequenz bei der intramuskulären Injektion wurde der besseren Übersichtlichkeit wegen in zwei synoptischen Darstellungen die Atemzüge pro Minute je nach Dosierung gegen die Zeit aufgetragen.

3.2.2. Versuchsreihen

Bei allen Versuchsreihen werden verschiedene Dosierungen von Alfentanil mit 20 mg Etomidat/kg KG kombiniert.

3.2.2.1. Versuchsreihe I (n = 42)

Applikation: i n t r a m u s k u l ä r

Dosierungen: 50 - 300 µg Alfentanil/kg KG + 20 mg Etomidat/kg KG

= 0,1 ml - 0,6 ml/kg Alfentanil + 0,16 ml Etomidat/kg KG

Der pH-Wert des Injektats liegt je nach Alfentanildosis zwischen 2,04 und 2,68.

Tab. 1: Reaktionen bei unterschiedlichen Dosierungen von intramuskulär verabreichtem Alfentanil + Etomidat (50 µg - 300 µg Alfentanil /kg KG) bei durchgehender Dosierung von 20 mg Etomidat/kg KG. (Die in Klammern angegebenen Werte bezeichnen die Anzahl der Tiere, bei denen der Parameter zu erheben war

Zahl der Tiere (n)	Dosis µg/kg KG	Reflexverlust $\bar{x}$ (min)			Verlust d.Lautempfindlichkeit	aufgehobener Muskeltonus	Rekonvaleszenzzeit	Exzitationserscheinungen
		Stell-	Lid-	Fall-				
4	50	51 (3)	16 (3)	16 (2)	11 (2)	45 (1)	125	4
4	75	53 (4)	40 (4)	37 (4)	33 (4)	16 (2)	142	3
10	100	78 (10)	32 (10)	36 (9)	12 (9)	16 (4)	167	8
10	150	106 (9)	50 (9)	26 (6)	27 (7)	108 (2)	220	6
8	200	121 (7)	58 (7)	22 (5)	26 (7)	28 (4)	247	7
2	250	91 (2)	37 (2)	36 (2)	27 (2)	0 -	237	2
4	300	98 (3)	49 (3)	55 (3)	45 (3)	51 (3)	292	-

Tab. 2: Schmerzausschaltung, Narkoseverlust bei unterschiedlichen intramuskulären Dosierungen.

Zahl der Tiere	Dosis µg/kg KG	Schmerzempfindung		Narkoseverluste	Tier zeigt keine Reaktion p. i.
		schmerzfreie Tiere	nicht schmerzfreie Tiere		
4	50	0	4		
4	75	0	4		1
10	100	0	10		
10	150	0	10	1	
8	200	0	8	1	
2	250	0	2		
4	300	0	4		

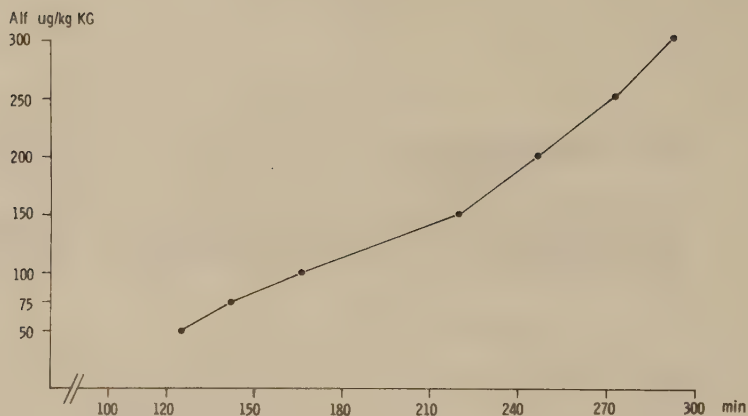


Abb. 1: Rekonvaleszenzzeit bei unterschiedlichen intramuskulären Dosierungen mit 50 μ g - 300 μ g Alfentanil/kg KG + 20 mg Etomidat/kg KG, n=42

Tab. 3: Atemfrequenz bei unterschiedlichen intramuskulären Dosierungen 50 μ g - 300 μ g Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG.
 → bedeutet die niedrigste Atemfrequenz in einem Beobachtungszeitraum von 90 Minuten.

Zeit (min)	50 μ g n = 4 $\bar{x}$	75 μ g n = 4 $\bar{x}$	100 μ g n = 10 $\bar{x}$	150 μ g n = 10 $\bar{x}$	200 μ g n = 8 $\bar{x}$	250 μ g n = 2 $\bar{x}$	300 μ g n = 4 $\bar{x}$
0	115	110	84	94	98	78	91
2	97	93	78	92	84	76	100
4	79	83	80	72	80	72	89
6	47	68	71	66	70	74	80
8	44	45	59	67	55	68	70
10	40	62	29	74	35	62	66
12	→ 40	41	28	70	36	60	63
14	40	28	→ 25	64	30	58	59
16	58	38	29	54	24	57	51
18	71	→ 25	29	56	29	56	51
20	68	34	35	34	30	52	52
22	62	26	33	34	28	48	54
24	34	26	35	30	→ 21	46	61
26	68	27	40	33	40	43	53
28	70	27	45	25	30	43	53
30	62	24	42	25	28	42	53
35	56	30	43	29	24	41	51
40	60	26	46	30	39	38	→ 50
45	56	29	59	30	43	37	52
50	59	34	45	24	47	→ 36	55
55	58	43	50	22	40	42	59
60	62	44	60	→ 20	41	46	63
65	63	46	55	28	39	48	59
70	65	46	64	36	42	50	60
75	68	45	67	44	42	50	62
80	74	50	72	50	48	54	64
90	74	52	71	55	54	54	64

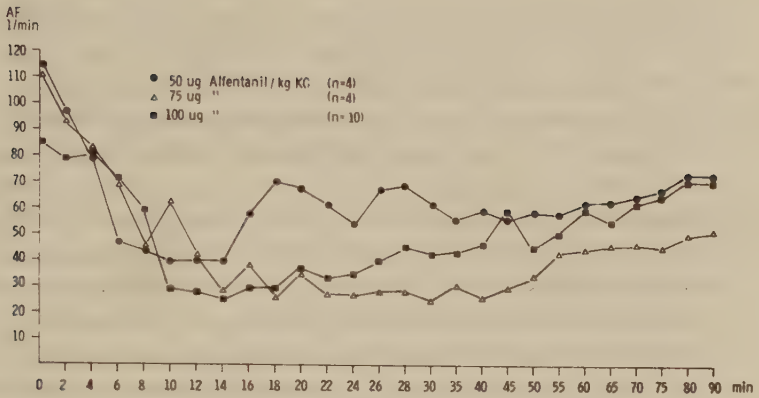


Abb. 2a: Atemfrequenz bei unterschiedlicher intramuskulärer Dosierung mit 50 µg - 100 µg Alfentanil/kg KG + 20 mg Etomidat/kg KG, n = 18

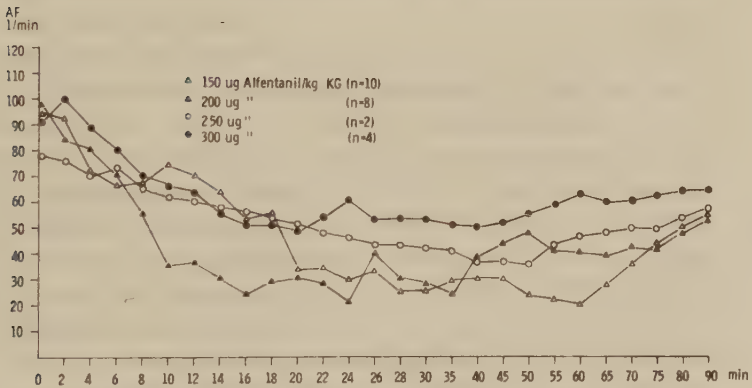


Abb. 2b: Atemfrequenz bei unterschiedlicher intramuskulärer Dosierung mit 150 µg - 300 µg Alfentanil/kg KG + 20 mg Etomidat/kg KG, n = 24

Ergebnisse der Versuchsreihe I (intramuskuläre Injektion)

Bei allen Dosierungen ist der Stellreflex um die 4. Minute aufgehoben, die Zeit bis zur Wiederherstellung des positiven Stellreflexes ist von der Dosierung abhängig. Bei 50 µg Alfentanil/kg KG beträgt diese Zeit 51 Minuten, bei 100 µg 78 Minuten, bei 150 µg 106 Minuten und bei 200 µg bereits 121 Minuten. Dosierungsabhängig ist auch der Verlust des Lid- und Fallreflexes und der Lautempfindlichkeit. Der Lidreflex ist bei der kleinsten Dosis von 50 µg für 16 Minuten nicht auszulösen. Verdoppelt man diese Dosis, beträgt der Wert 32 Minuten, bei 150 µg 50 Minuten und schließlich bei 200 µg 58 Minuten.

Der Muskeltonus ist erst ab einer Dosierung von 200 µg Alfentanil/kg KG bei 50 % der Tiere für 28 Minuten aufgehoben. Bei einer Dosierung von 100 µg ist er bei 40 % der Tiere für 16 Minuten aufgehoben. Die kleinste Dosis von 50 µg hebt nur bei 25 % der Tiere den Muskeltonus auf.

Die Atemfrequenz sinkt hochsignifikant bei einer Dosierung von 100 µg Alfentanil/kg KG von 84 Atemzüge/Minute auf 25 Atemzüge/Minute in der 14. Minute post injectionem. Die Atemfrequenz steigt ab der 20. Minute kontinuierlich an, hat aber erst in der 80. Minute einen Wert von 72 Atemzügen/Minute erreicht. Bei einer Dosierung von 150 µg Alfentanil/kg KG sinkt die Atemfrequenz von einem Ausgangswert von 94 Atemzügen/Minute auf 20 Atemzüge/Minute in der 60. Minute. 80 Minuten post applicationem ist ein Wert von 50 Atemzügen/Minute erreicht.

Die Rekonvaleszenzzeit beträgt bei 50 µg 125 Minuten, bei der Dosierung von 200 µg Alfentanil/kg KG 247 Minuten.

In Abb. 1 ist die Rekonvaleszenzzeit in Beziehung zur Dosis aufgezeigt. Bei zunehmender Alfentanildosis und immer gleichbleibender Etomidatdosis ist eine deutliche Linearität zwischen Dosiserhöhung und Zunahme der Rekonvaleszenzzeit zu erkennen.

Bei allen unterschiedlichen Dosierungen treten bei den meisten Tieren in der Einschlaf- und Aufwachphase geringe Exzitationserscheinungen auf: Zucken der vorderen und hinteren Extremitäten und des Kopfes, bei manchen Tieren nur vereinzelt am Versuchsbeginn, bei anderen bis zur Wiedererlangung des positiven Stellreflexes.

Die höchste Dosis dieses Vorversuches betrug 300 µg Alfentanil/kg KG. Auch bei dieser Dosierung mit einer Rekonvaleszenzzeit von 292 Minuten konnte keine chirurgische Toleranz erreicht werden.

Die intramuskulär durchgeführte Injektion führte bei allen Versuchstieren zu heftigen Schmerzreaktionen und Abwehrbewegungen.

3.2.2.2. Versuchsreihe II (n = 15)

Applikation: i n t r a p e r i t o n e a l

Injektat: unverdünnt

Dosierungen: 125 - 300 µg Alfentanil/kg KG + 20 ml Etomidat/kg KG

= 0,25 ml - 0,6 ml Alfentanil + 0,16 ml Etomidat/kg KG.

Der pH-Wert des Injektats liegt je nach Alfentanildosis zwischen 2,21 und 2,68.

Tab. 4: Reaktionen bei unterschiedlichen Dosierungen von intra-peritoneal verabreichten A/E (125 µg - 300 µg/kg KG).
(Die in Klammern angegebenen Werte bezeichnen die Anzahl der Tiere, bei denen der Parameter zu erheben war).

Zahl der Tiere	Dosis µg/kg KG	Reflexverlust Stell-	$\tilde{x}$ (min) Lid-Fall-	Verlust d. Laut- empfindlichkeit	aufgehobener Muskeltonus	Rekonvales- zenzzeit	Exzitations- erscheinungen	
1	125	22 (1)	13 (1)	10 (1)	11 (1)	10 (1)	55	1
6	150	36 (5)	18 (5)	15 (5)	18 (2)	31 (2)	77	1
2	175	33 (2)	30 (2)	14 (2)	12 (2)	14 (1)	110	-
3	200	58 (2)	29 (2)	30 (2)	17 (2)	21 (2)	125	1
3	300	130 (2)	120 (1)	13 (1)	148 (1)	108 (1)	135	-

Tab. 5: Schmerzausschaltung, Narkoseverlust bei unterschiedlichen intraperitonealen Dosierungen. (Die in Klammern angegebenen Werte bezeichnen die Dauer der Schmerzfreiheit in Minuten).

Zahl der Tiere	Dosis µg/kg KG	Schmerzempfindung		Narkose-verlust	Tier zeigt keine Reaktion p. i.
		schmerzfreie Tiere	nicht schmerzfreie Tiere		
1	125	-	1	-	
6	150	1 (17)	5	-	1
2	175	1 (6)	1	-	
3	200	2 (29)	-	1	
3	300	1 (73)	1	1	1

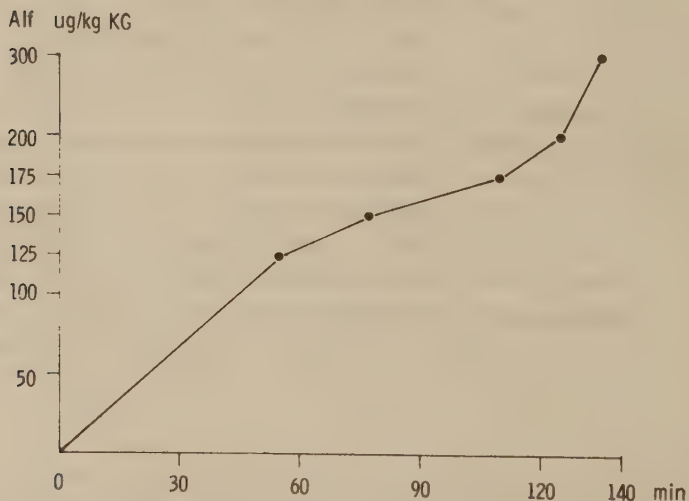


Abb. 3: Rekonvaleszenzzeit bei unterschiedlichen intra-peritonealen Dosierungen, unverdünnt, mit 125 µg - 300 µg Alfentanil/kg KG + 20 mg Etomidat/kg KG, n = 15

Tab. 6: Atemfrequenz bei unterschiedlichen intraperitonealen Dosierungen (unverdünnt: 125 µg - 300 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG.

→ bedeutet die niedrigste Atemfrequenz in einem Beobachtungszeitraum von 90 Minuten.

Zeit (min)	125 µg $\frac{n}{x}$	150 µg $\frac{n}{x}$	175 µg $\frac{n}{x}$	200 µg $\frac{n}{x}$	300 µg $\frac{n}{x}$
0	126	92	106	85	126
2	104	74	92	75	160
4	86	60	64	55	48
6	22	44	20	38	50
8	→ 10	40	→ 4	0	48
10	12	42	10	0	→ 44
12	64	→ 36	16	7	46
14	54	52	24	5	48
16	68	50	44	8	48
18	100	60	36	7	50
20	102	64	38	16	52
22	104	68	80	30	52
24	> 104	68	78	39	50
26	> 104	70	72	41	54
28	> 104	76	72	34	56
30	> 104	76	72	28	62
35	> 104	74	72	28	70
40	> 104	78	82	35	88
45	> 104	78	76	41	84
50	> 104	78	76	67	102
55	> 104	78	76	62	116
60	> 104	76	82	62	120
65	> 104	78	86	55	130
70	> 104	78	100	58	134
75	> 104	72	100	62	142
80	> 104	78	88	64	134
90	> 104	78	86	72	156

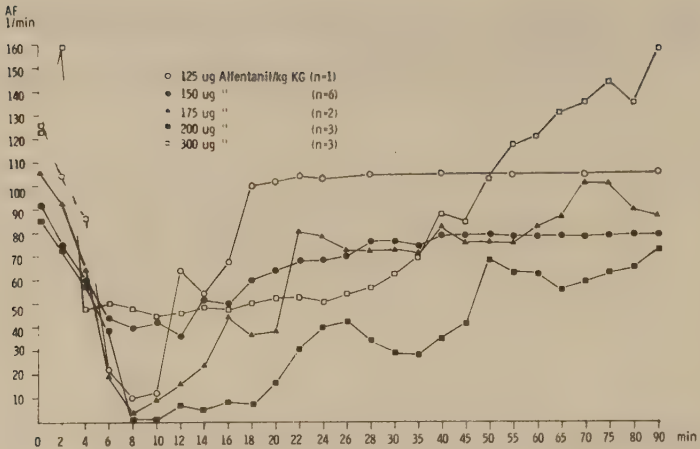


Abb. 4: Atemfrequenz bei unterschiedlichen intra-
peritonealen Dosierungen, unverdünnt, mit
125 µg - 300 µg Alfentanil/kg KG + 20 mg
Etomidat/kg KG, n = 15

Ergebnisse der Versuchsreihe II (intraperitoneale Injektion der unverdünnten Medikamente)

Bei den unterschiedlichen Dosierungen werden die Reflexe zwischen der 2. und 3. Minute post injectionem aufgehoben.

Bei sechs Tieren wurde eine Dosis von 150 μg Alfentanil/kg KG getestet. Der Muskeltonus war bei zwei Tieren aufgehoben, bei drei Tieren blieb er bestehen. Bei dieser Dosierung war ein Tier für 17 Minuten schmerzfrei, wobei die Atemfrequenz bei diesem Test von 92 Atemzügen/Minute auf 36 Atemzüge/Minute in der 12. Minute sank. Höhere Dosierungen erzeugten starke Atemdepression; bei 175 μg Alfentanil/kg KG werden in der 8. Minute noch 4 Atemzüge registriert, bei 200 μg Alfentanil/kg KG trat zwischen der 8. und 10. Minute kurzfristig Atemstillstand auf. Brustkorbmassage war bei einzelnen Tieren erforderlich.

Die Rekonvaleszenzzeit betrug bei der kleinsten Dosierung 55 Minuten, bei der größten Dosierung 120 Minuten. In Abb. 3 ist die Abhängigkeit der Rekonvaleszenzzeit von der Dosis zu erkennen. Auffallend ist hier, wie auch in Abb. 1, daß mit Dosiserhöhung des Alfentanils die Rekonvaleszenzzeit annähernd linear zunimmt.

Von 15 Versuchstieren traten bei drei Tieren leichte Exzitationserscheinungen auf, wie Zucken der Vorder- oder Hintergliedmaße.

Schmerzreaktionen sind bei intraperitonealer Injektion nicht zu beobachten.

3.2.2.3. Versuchsreihe III (n = 9)

Applikation: i n t r a p e r i t o n e a l

Injektat: 1 : 9 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Dosierung: 100 µg - 200 µg Alfentanil/kg KG + 20 mg Etomidat/kg KG

= 0,2 ml - 0,4 ml Alfentanil/kg KG + 0,16 ml Etomidat/kg KG;

Gesamtinjektat ist also 3,6 - 5,6 ml/kg KG.

Der pH-Wert des Injektats beträgt je nach Alfentanildosis zwischen 3,15 und 3,18.

Tab. 7: Reaktionen bei unterschiedlichen Dosierungen von intraperitoneal verabreichtem A/E (100 - 200 µg/kg KG) (1 : 9 verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung)
(Die in Klammern angegebenen Werte bezeichnen die Anzahl der Tiere, bei denen der Parameter zu erheben war).

Zahl der Tiere	Dosis µg/kg KG	Reflexverlust Stell-	x (min) Lid-	Fall-	Verlust der Lautempfindlichkeit	aufgehobener Muskeltonus	Rekonvaleszenzzeit	Exzitationserscheinungen
2	100	53 (1)	12 (1)	20 (1)	15 (1)	14 (1)	80	1
4	150	63 (3)	26 (3)	24 (3)	22 (3)	24 (3)	95	1
3	200	48 (1)	18 (1)	25 (1)	15 (1)	19 (1)	90	-

Tab. 8: Schmerzausschaltung, Narkoseverlust bei unterschiedlichen intraperitonealen Dosierungen 1 : 9 verdünnt.
(Die in Klammern angegebenen Werte bezeichnen die Dauer der Schmerzfremheit in Minuten).

Zahl der Tiere	Dosis µg/kg KG	Schmerzempfindung		Narkoseverlust	Tier zeigt keine Reaktion p. i.
		schmerzfreie Tiere	nicht schmerzfreie Tiere		
2	100	-	2		1
4	150	1 (12)	3	1	1
3	200	1 (13)	-	1	

Tab. 9: Atemfrequenz bei unterschiedlichen intraperitonealen Dosierungen, 1 : 9 verdünnt, 100 µg - 200 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG.

→ bedeutet die niedrigste Atemfrequenz in einem Beobachtungszeitraum von 90 Minuten.

Zeit (min)	100 µg n = 2 x̄	150 µg n = 4 x̄	200 µg n = 1 x̄
0	78	111	106
2	62	90	84
4	52	54	53
6	30	→ 21	29
8	→ 14	25	33
10	26	27	→ 21
12	30	32	44
14	34	35	47
16	44	36	46
18	58	36	47
20	60	42	56
22	66	48	56
24	74	57	54
26	90	60	62
28	98	62	65
30	96	65	69
35	98	76	76
40	102	77	72
45	100	70	74
50	102	68	79
55	102	69	81
60	102	69	82
65	102	74	85
70	102	72	86
75	102	76	88
80	102	78	88
90	102	78	86

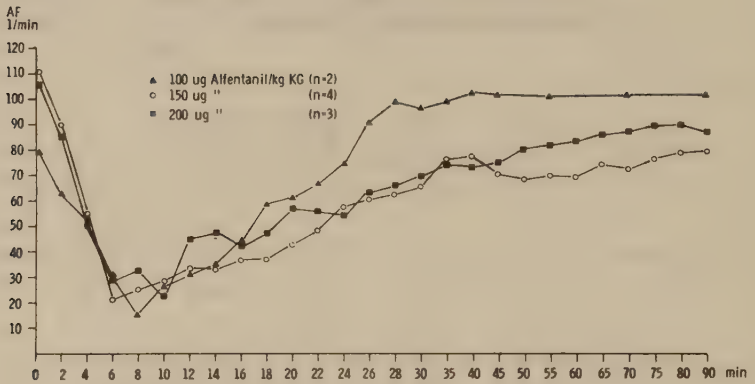


Abb. 5: Atemfrequenz bei unterschiedlicher Dosierung
intraperitoneal 1 : 9 verdünnt, 100 µg -
200 µg Alfentanil/kg KG + 20 mg Etomidat/kg KG,
n = 9

Ergebnisse der Versuchsreihe III (intraperitoneale Injektion, 1 : 9 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt).

Im Versuch standen neun Tiere, drei verschiedene Dosierungen (100 μ g, 150 μ g, 200 μ g Alfentanil/kg KG) wurden getestet.

Der Wirkungsverlauf der Anästhetika war den Ergebnissen der Versuchsreihe II vergleichbar. Auffällig war bei dieser Untersuchung, daß von 4 getesteten Tieren bei einer Dosierung von 150 μ g Alfentanil/kg KG bei drei Tieren der Muskeltonus 24 Minuten lang aufgehoben war. Zwischen der 6. und 10. Minute trat Atemfrequenzverlangsamung auf. Die tiefsten Werte bewegten sich zwischen 14 und 21 Atemzüge/Minute, während sie bei den Wachwerten von 78 bis 111 Atemzüge/Minute lagen. Bei den ersten beiden Dosierungen traten bei jeweils einem Tier am Anfang des Versuchs leichte Exzitationserscheinungen auf.

3.2.2.4. Versuchsreihe IV (n = 49)

Applikation: i n t r a p e r i t o n e a l

Injektat: 1 : 4 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt

Dosierung: 100 µg - 200 µg Alfentanil/kg KG + 20 mg Etomidat/kg KG

= 0,2 ml - 0,4 ml Alfentanil/kg KG + 0,16 ml Etomidat/kg KG.

Gesamtinjektatmenge ist also 1,8 ml - 2,8 ml/kg KG.

Der pH-Wert des Injektats liegt je nach Alfentanildosis zwischen 2,93 und 3,10.

Tab. 10: Reaktionen bei unterschiedlichen Dosierungen von intraperitoneal verabreichtem A/E (100 µg - 200 µg/kg KG) 1 : 4 verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung (Die in Klammern angegebenen Werte bezeichnen die Anzahl der Tiere, bei denen der Parameter zu erheben war).

Zahl der Tiere	Dosis µg/kg KG	Reflexverlust Stell-	Lid-	$\tilde{x}$ (min) Fall-	Verlust der Lautempfindlichkeit	aufgehobener Muskeltonus	Rekonvaleszenzzeit	Exzitationserscheinungen
5	100	33 (3)	23 (3)	15 (3)	16 (3)	19 (2)	75	1
30	150	48 (22)	22,5 (21)	24,5 (19)	19 (17)	22 (19)	85	3
14	175	68 (8)	24 (6)	37 (5)	21 (5)	27 (5)	90	1

Tab. 11: Schmerzausschaltung, Narkoseverlust bei unterschiedlichen intraperitonealen Dosierungen 1 : 4 verdünnt. (Die in Klammern angegebenen Werte bezeichnen die Dauer der Schmerzfremheit in Minuten).

Zahl der Tiere	Dosis µg/kg KG	Schmerzempfindung		Narkoseverlust	Tier zeigt keine Reaktion p. i.
		schmerzfreie Tiere	nicht schmerzfreie Tiere		
5	100	2 (11)	3	-	2
30	150	18 (19,5)*	4	3	5
14	175	8 (41)	2	4	2

* chirurgische Toleranz: 5,8. Minute - 25,3. Minute (19,5 Minuten)

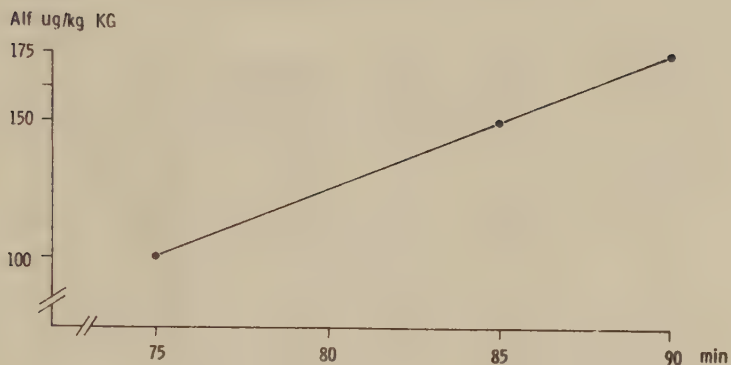


Abb. 6: Rekonvaleszenzzeit bei unterschiedlichen Dosierungen i. p., 1 : 4 verdünnt mit 100 μ g - 175 μ g Alfentanil/kg KG + 20 mg Etomidat/kg KG, n = 49

Tab.12: Atemfrequenz bei unterschiedlicher Dosierung intraperitoneal, 1 : 4 verdünnt, 100 μ g - 200 μ g Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG.

→ bedeutet die niedrigste Atemfrequenz in einem Beobachtungszeitraum von 90 Minuten.

Zeit (min)	100 μ g $\frac{n}{\bar{x}}$ = 5	150 μ g $\frac{n}{\bar{x}}$ = 30	200 μ g $\frac{n}{\bar{x}}$ = 14
0	128	94	86
2	92	76	71
4	62	68	18
6	53	40	16
8	54	→ 27	16
10	57	30	→ 14
12	56	36	15
14	→ 39	31	20
16	58	37	19
18	62	38	27
20	71	42	23
22	72	44	34
24	83	48	39
26	87	46	35
28	95	48	36
30	95	53	37
35	96	56	45
40	97	56	44
45	97	58	48
50	98	60	51
55	98	61	57
60	97	64	63
65	98	66	50
70	98	69	66
75	98	70	63
80	98	78	68
90	98	78	70

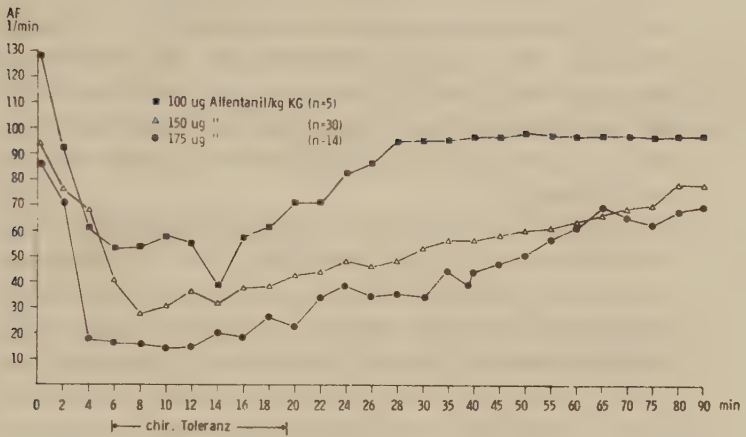


Abb. 7: Atemfrequenz bei unterschiedlicher intra-
peritonealer Injektion, 1 : 4 verdünnt, mit
100 µg - 175 µg Alfentanil/kg KG + 20 mg
Etomidat/kg KG, n = 49

Ergebnis der Versuchsreihe IV (intraperitoneale Injektion, 1 : 4 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt).

49 Tiere werden mit drei unterschiedlichen Dosierungen getestet. Bei allen Dosierungen ist der Wirkungseintritt der Narkotika zwischen der 2. und 3. Minute zu beobachten. In dieser Zeit werden alle Reflexe aufgehoben, die Tiere reagieren nicht mehr auf laute Geräusche, sie sind gut sediert.

Die geeignetste Dosis liegt bei 150 µg Alfentanil/kg KG. Die Atemfrequenz sank bei diesem Wert von 94 Atemzügen/Minute auf 27 Atemzüge/Minute. Von 30 Tieren waren 18 schmerzunempfindlich (60 %), 3 Tiere starben am Beginn des Versuchs, in der 2. Minute post injectionem. 4 Tiere waren gut sediert, sie waren aber nicht schmerzfrei, 5 Tiere zeigten keine Narkosereaktionen oder waren nur mäßig sediert. Bei 19 Tieren war der Muskeltonus für 22 Minuten aufgehoben, die chirurgische Toleranz betrug bei dieser Dosierung im Durchschnitt 19,5 Minuten; die Schmerzunempfindlichkeit trat in der 5,8. Minute ein und die Tiere reagierten auf Schmerz wieder in der 25,3. Minute.

Die Rekonvaleszenzzeit betrug bei 150 µg Alfentanil in Kombination mit 20 mg Etomidat/kg KG 85 Minuten. Die Abb. 6 zeigt die dosisabhängige Rekonvaleszenzzeit. Die deutliche lineare Dosiswirkungsbeziehung wird auch hier ersichtlich, jedoch hat die Gerade einen steileren Verlauf als bei der intramuskulären Applikation.

3 Tiere zeigten leichte Exzitationserscheinungen.

3.3. UNTERSUCHUNGSREIHE B

3.3.1. Material und Methode

3.3.1.1. Versuchstiere, Versuchszeit

Für die Untersuchungsreihe B, in der Atem- und Kreislaufparameter gewonnen und ausgewertet wurden, sind 12 Meerschweinchen verwendet worden.

3.3.2. Versuchsvorbereitung

Vier Stunden vor Versuchsbeginn wird beim Versuchstier unter Äthernarkose die Arteria carotis freigelegt und ein PVC-Katheter (Braun-Melsungen, Venenkatheter Nr. 1) eingeführt, fixiert und danach an der Haut vernäht.

Der Katheter muß heparinisiert und mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt sein. Das freie Katheterende wird sorgfältig fixiert, um ein Abreißen zu verhindern. Um ein Herausreißen des Katheters zu verhindern, werden die Meerschweinchen in kleine Spezialkäfige gesetzt. Wegen der Schreckhaftigkeit der Tiere muß die Umgebung bis zum Versuchsbeginn und auch während der Untersuchungen ruhig und dämmrig sein.

Die für die Versuche eingesetzten Meerschweinchen waren nicht nüchtern gesetzt worden, sie hatten ein Körpergewicht von 450 - 1000 g, im Mittel 690 g.

3.3.2.1. Medikamente, Dosierung, Applikation

Nach den Ergebnissen der Voruntersuchungen wurden 150 µg Alfentanil/kg KG und 20 ml Etomidat/kg KG intraperitoneal 1 : 4 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, in einer Mischspritze zügig appliziert.

3.3.2.2. Untersuchte Parameter, Meßzeitpunkte, Meßmethoden

Folgende Parameter wurden gemessen und statistisch ausgewertet:

- mittlerer arterieller Blutdruck	pa mean (mmHg)
- Herzfrequenz	HF ($\frac{1}{\text{min}}$)
- Atemfrequenz	AF ($\frac{1}{\text{min}}$)
- arterieller Sauerstoffpartialdruck	paO ₂ (mmHg)
- arterieller Kohlendioxidpartialdruck	paCO ₂ (mmHg)
- arterielle Wasserstoffionenkonzentration	pHa (-log [H ⁺])
- arterielles Bicarbonat	HCO ₃ ⁻ a (mmol/l)
- arterieller Base Excess	BEa (mmol/l)

Der systolische und diastolische Blutdruck konnte aufgrund des dünnen Katheterlumens, das zu einer Amplitudendämpfung führt, und wegen der daraus resultierenden Trägheit des Amplitudenschreibers nicht ermittelt werden. Es wurde daher nur der mittlere systemische Blutdruck registriert.

Meßzeitpunkte

Fünf Minuten nach der Wachwertmessung erfolgt die peritoneale Injektion des Narkotikums. Die erste Messung nach der Injektion erfolgt nach fünf Minuten. Es folgen dann in 10-minütigem Abstand Messungen bis zur 60. Minute. Die letzte Messung erfolgt in der 90. Minute. Bei jedem Meßintervall wird dem Tier 0,5 ml arterielles Blut zur Blutgasanalyse entnommen, insgesamt 4,5 ml (das Gesamtblutvolumen beim Meerschweinchen beträgt ca. 7 ml/100 g) (101).

Meßmethoden

Der mittlere arterielle Blutdruck wird über einen Druckaufnehmer (Statham P 23 a) und einen Blutdruckmonitor (Fa. Schwarzer & Co., München), die Herzfrequenz mittels eines Cardiac-rate-Monitors (Fa. Schwarzer & Co., München) gemessen. Die Atemfrequenz wird ausgezählt. Alle übrigen Werte werden in einem Blutgasanalysegerät (JL 213 Blood gas analyzer, Fa. Instrumentation Laboratory) bestimmt.

3.3.3. Statistische Auswertung mit Ergebnissen

In der Ergebnisbeschreibung der einzelnen Parameter sind die Mittelwerte zu den Meßzeitpunkten und die zugehörigen Standardfehler in Klammern angeführt. Der 5-Minutenwert wird als "Wachwert" bezeichnet, das Versuchsende liegt wie bei der Untersuchungsreihe A in der 90. Minute.

In den Tabellen sind zu jedem Meßzeitpunkt die Zahl der Tiere (n), der Mittelwert ($\bar{x}$), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SE) angegeben. Signifikant gegenüber dem Wachwert geänderte Werte wurden in den Tabellen und Abbildungen mit * vermerkt, hochsignifikante Werte wurden mit ** kenntlich gemacht.

In den Graphiken sind die zu jedem Meßzeitpunkt errechneten Mittelwerte und die oberen und unteren Grenzen der Standardfehler dargestellt. Ein signifikantes Abweichen wird mit * bezeichnet.

Tab. 13: Mittlerer systemischer Blutdruck pa mean (mmHg)

n =	13	13	13	13	13	13	13	13	13
$\bar{x}$ =	75.5615	71.1538	67.7308	66.3846	68.2692	66.5769	64.5385	58.7692**	57.6539*
SD =	10.34	9.32	10.01	11.92	11.58	12.26	13.87	12.06	16.27
SE =	2.86	2.58	2.77	2.30	3.21	3.40	3.84	3.34	4.51
t [min] =	-5	5	15	25	35	45	55	65	90

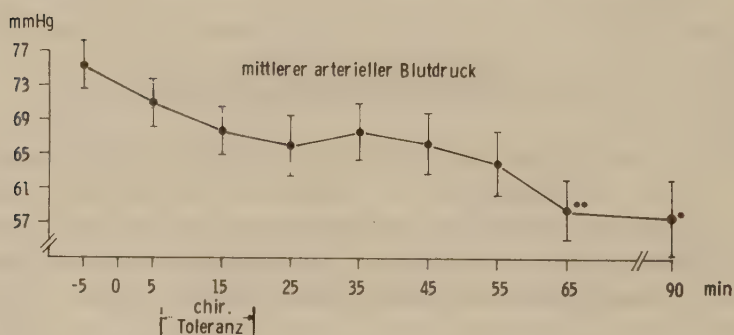


Abb. 8: Zeitlicher Verlauf des mittleren systemischen Blutdrucks (Untersuchungsreihe B)

Ergebnis

Der MITTLERE ARTERIELLE BLUTDRUCK (pa mean) beträgt im Wachwert 75.56 ($\pm$ 2.86) mmHg. Er sinkt stetig, in der 65. Minute mit 58.76 ($\pm$ 3.34) mmHg ist er gegen den Ausgangswert hochsignifikant erniedrigt. Am Versuchsende ist der niedrigste Wert von 57.65 ($\pm$ 4.51) mmHg erreicht.

Tab. 14: Herzfrequenz HF (1/min)

n =	13	13	13	13	13	13	13	13
$\bar{x}$ =	237	294*	298*	290*	293*	290*	283*	268
SD =	86,4	29,3	30,5	25,8	30,6	23,2	23,2	31,3
SE =	23,9	8,1	8,4	7,16	8,5	6,4	6,4	8,3
t [min] =	-5	5	15	25	35	45	55	65

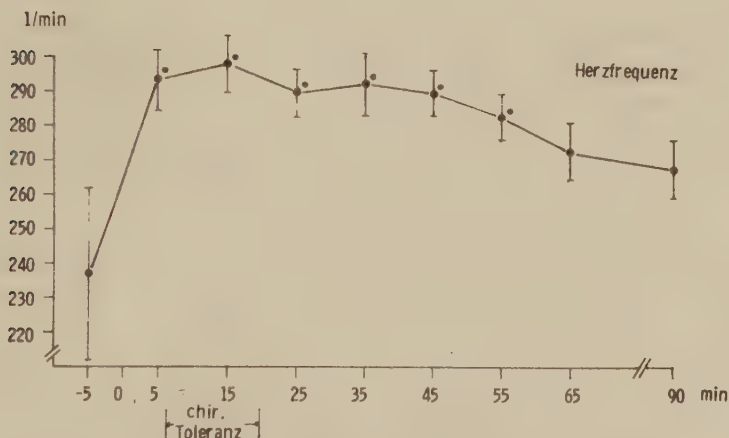


Abb. 9: Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz (Untersuchungsreihe B)

Ergebnis

Die HERZFREQUENZ HF steigt innerhalb der ersten fünf Minuten post injectionem von 237.88 (+ 23.98) Schlägen/min im Wachwert auf 294.61 (+ 8.13) Schlägen/min, um in der 15. Minute den Maximalwert von 298.46 (+ 8.46) zu erreichen.

Bis zur 90. Minute sinkt die Herzfrequenz langsam auf 268.46 (+ 8,68), das heißt die Werte bleiben bis zum Versuchsende gegen den Wachwert erhöht.

Tab. 15: Atemfrequenz AF (1/min)

n =	13	13	13	13	13	13	13	13	13
$\bar{x}$ =	106	38**	42**	46**	53*	56*	60*	64*	71
SD =	65,4	28,1	20,8	19,3	23,4	20,1	23,3	19,7	25,0
SE =	18,1	7,8	5,7	5,3	6,4	5,5	6,4	5,4	7,0
t [min] =	-5	5	15	25	35	45	55	65	90

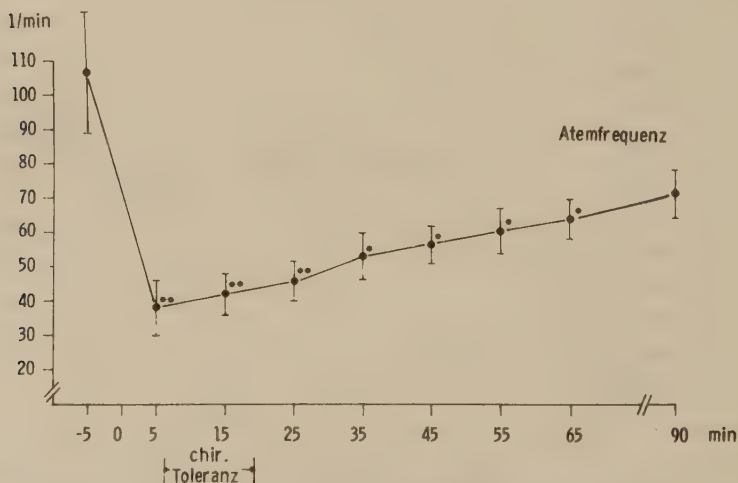


Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Atemfrequenz (Untersuchungsreihe B)

Ergebnis

Die ATEMFREQUENZ (AF) sinkt innerhalb der ersten fünf Minuten post injectionem von 106.07 ($\pm$ 18.14) Atemzüge/Minute hochsignifikant auf 38.76 ($\pm$ 7.80). Ab der 6. Minute nimmt die Atemfrequenz kontinuierlich zu. Gegen Ende der Aufwachphase zur 65. Minute sind die Atemwerte im Vergleich zum Wachwert dennoch signifikant erniedrigt. - Sie liegen in der 90. Minute bei 71.0 ($\pm$ 7.09).

Tab. 16: Arterieller Sauerstoffpartialdruck paO_2 (mmHg)

n =	13	13	13	13	13	13	13	13	13
$\bar{x}$ =	69.3384	44.1154	57.123	64.2769	72.67	73.73	73.0307*	87.6077**	86.8769**
SD =	18.71	20.60	20.34	17.75	27.70	20.15	12.1246	25.06	13.79
SE =	5.18	5.71	5.64	4.92	7.68	5.79	4.74	6.95	3.82
t [min] =	-5	5	15	25	35	45	55	65	90

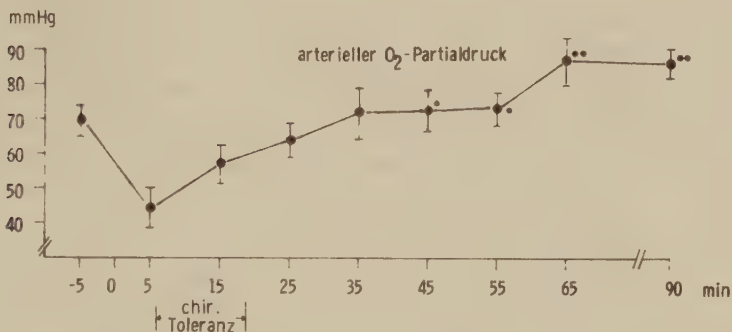


Abb. 11: Zeitlicher Verlauf des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (Untersuchungsreihe B)

Ergebnis

Der ARTERIELLE SAUERSTOFFPARTIALDRUCK (paO_2) sinkt bis zur 5. Minute auf 44.11 ($\pm$ 5,71) mmHg gegenüber dem Wachwert von 69.33 ($\pm$ 5,18) mmHg. Bis zur 35. Minute steigt der Wert wieder auf 72.67 ($\pm$ 7.68) mmHg, Bis zum Versuchsende ist ein hochsignifikantes Ansteigen bis zum Wert von 86.88 ($\pm$ 3.82) mmHg in der 90. Minute zu beobachten.

Tab. 17: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck paCO_2 (mmHg)

n =	12	12	12	12	12	12	12	12	12
$\bar{x}$ =	34.8499	42,3332**	43.4749*	42.7582	40.3833	39.1249	38.1082	35.2249	32.5499
SD =	8.05	8.34	10.74	12.41	14.0397	14.0	10.30	7.51	4.82
SE =	2.32	2.40	3.10	3.58	4.05	4.04	2.97	2.17	1.39
t [min] =	-5	5	15	25	35	45	55	65	90

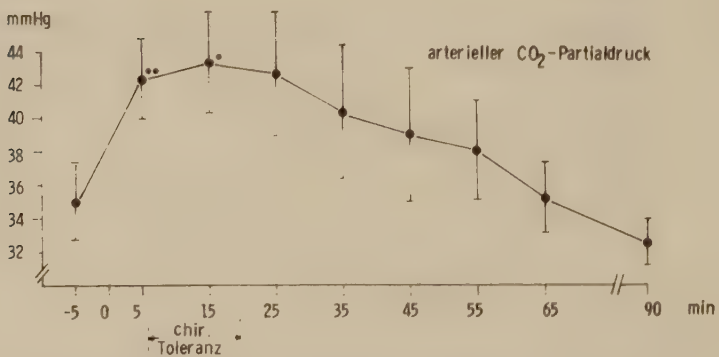


Abb. 12: Zeitlicher Verlauf des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (Untersuchungsreihe B)

Ergebnis

Der ARTERIELLE KOHLENDIOXIDPARTIALDRUCK (paCO_2) steigt bis zur 5. Minute auf 42.33 (± 2.40) mmHg gegenüber dem Wachwert von 34.84 (± 2.32) mmHg.

Zwischen der 5. und 25. Minute sind die Partialdruckwerte noch signifikant erhöht, mit Werten von 43,47 (± 3.10) mmHg in der 15. Minute und Werten von 42.75 (± 3.58) mmHg in der 25. Minute. Ab der 35. Minute bewegen sich die Werte dem Ausgangsbereich zu, der in der 65. Minute mit 35.22 (± 2.17) mmHg fast erreicht ist. Am Versuchsende in der 90. Minute liegt der Wert bei 32,54 (± 1.39) mmHg, das heißt unter dem Wachwert.

Tab. 18: Arterieller pH-Wert pHa ($-\log H^+$)

n =	11	11	11	11	11	11	11	11	11
$\bar{x}$ =	7.42034	7.3378**	7.32253**	7.36144	7.37481	7.3861	7.40508	7.42835	7.4133
SD =	0.036	0.054	0.082	0.104	0.128	1.93	0.108	0.102	0.10
SE =	0.014	0.016	0.024	0.031	0.038	0.583	0.032	0.0308	0.03
7 [min] =	-5	5	15	25	35	45	55	65	90

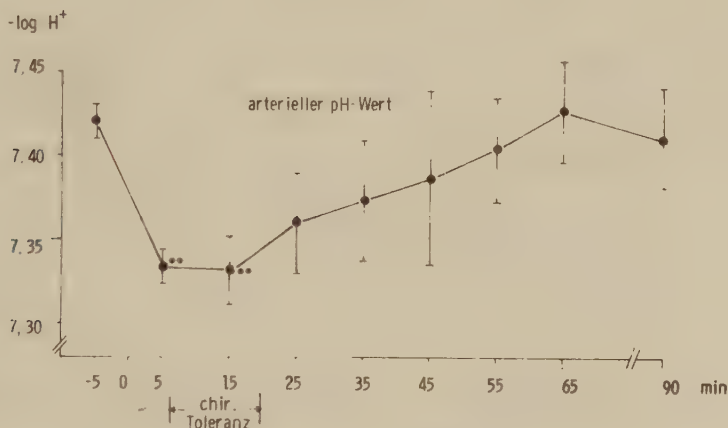


Abb. 13: Zeitlicher Verlauf des arteriellen pH-Wertes (Untersuchungsreihe B)

Ergebnis

Der ARTERIELLE PH-WERT (pHa) sinkt hochsignifikant bis zur 15. Minute auf einen Wert von 7.322 ± 0.024 im Vergleich zum Wachwert von 7.420 ± 0.014 . Kontinuierlicher Anstieg der arteriellen Wasserstoffionenkonzentration bis zur 65. Minute. Hier überschreitet der Wert (7.428 ± 0.03) geringgradig den Wachwert; am Versuchsende in der 90. Minute liegt der Wert bei 7.413 ± 0.03 .

Tab. 19: Arteriellles Bicarbonat HCO_3^- a (mmol/l)

n =	12	12	12	12	12	12	12	12	12
$\bar{x}$ =	20.8007	21.6727	21.3583	21.8666	22.3999	22.7333	22.1499	21.6833	20.6666
SD =	6.49	4.69	3.47	4.69	4.54	5.04	5.01	4.71	4.95
SE =	1.95	1.41	1.00	1.34	1.31	1.45	1.44	1.36	1.43
t [min] =	-5	5	15	25	35	45	55	65	90

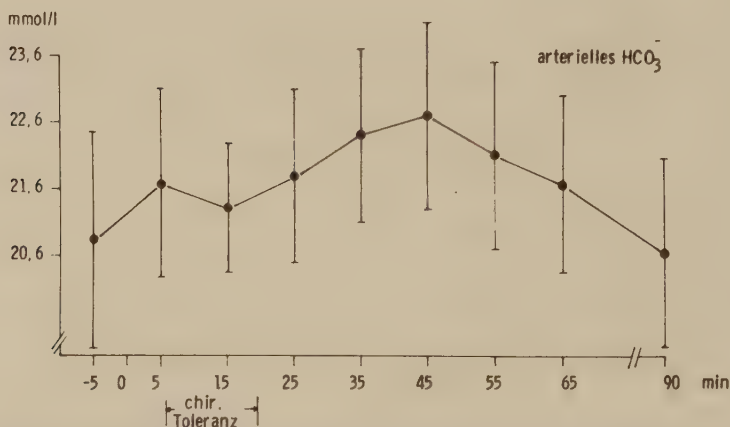


Abb. 14: Zeitlicher Verlauf des arteriellen Bicarbonats (Untersuchungsreihe B)

Ergebnis

Das ARTERIELLE BICARBONAT (HCO_3^- a) steigt anfänglich und ist bis zur 5. Minute mit 21.67 ($\pm$ 1.41) gegen den Wachwert von 20.80 ($\pm$ 1.93) erhöht. Geringgradige Erniedrigung bis zur 15. Minute auf 21.35 ($\pm$ 1.00). Bis zur 45. Minute kontinuierliches Ansteigen auf 22.73 ($\pm$ 1.45). Bis zum Versuchsende stetiges Sinken des Wertes bis 20.66 ($\pm$ 1.43) in der 90. Minute.

Tab. 20: Arterieller Base Excess BEa (mmol/l)

n =	11	11	11	11	11	11	11	11	11
$\bar{x}$ =	-0.8363	-2.7545**	-3.2818**	-2.3181	-1.6909	-1.2545	-1.7454	-2.0181	-2.3545
SD =	4.35	4.42	4.02	5.76	5.64	5.85	5.96	5.24	4.97
SE =	1.31	1.33	1.21	1.73	1.70	1.76	1.79	1.63	1.49
t [min] =	-5	5	15	25	35	45	55	65	90

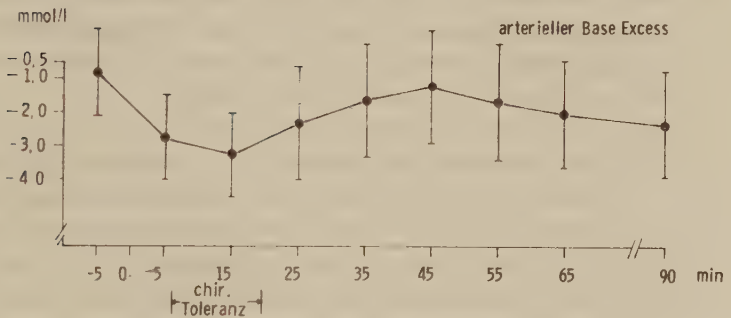


Abb. 15: Zeitlicher Verlauf des arteriellen Base Excess (Untersuchungsreihe B)

Ergebnis

Der ARTERIELLE BASE EXCESS (SBEa) sinkt anfänglich hochsignifikant und hat mit der 15. Minute den tiefsten Wert von -3.28 (± 1.21) mmol/l gegenüber dem Wachwert von -0.83 (± 1.31) mmol/l erreicht. Von der 15. Minute bis zur 45. Minute kontinuierliches Ansteigen bis zum Wert von -1.25 (± 1.76) mmol/l. Bis zum Versuchsende erniedrigt sich der Wert wieder bis -2.35 (± 1.49) mmol/l.

4. DISKUSSION

Im klinischen Teil der Arbeit wurde zunächst versucht, an 42 Meerschweinchen eine für intramuskuläre Verabreichung geeignete Dosierung für Alfentanil in Verbindung mit 20 mg Etomidat/kg KG zu ermitteln.

Die Anflutungszeit von intramuskulär verabreichten Anästhetika, die durch aktive Resorption in den Organismus gelangen, ist naturgemäß, verglichen mit der intravenösen Applikation, bei der die Resorption auf passivem Weg erfolgt, stark verzögert. Neben diesem Resorptionsproblem könnte auch zu schnelle Metabolisierung bei der Substanzen dazu beigetragen haben, daß bei keiner Dosierung chirurgische Toleranz erreicht wurde.

Die Dosis noch zu erhöhen erschien nicht sinnvoll, da mit Dosiserhöhung des Alfentanils - bei immer gleichbleibender Menge Etomidat (bei praktischer Anwendung (77, 88) hatte es sich bewährt, Etomidat in konstanter Menge mit einem Analgetikum zu kombinieren) - die Zeit bis zur Wiederherstellung des positiven Stellreflexes und somit auch die Rekonvaleszenzzeit deutlich verlängert würde.

Die intramuskuläre Applikation als Ursache für das Resorptionsproblem bedingt auch eine verlängerte Abflutungszeit und damit eine hinausgezögerte Rekonvaleszenzzeit. Die Metabolisierung von Etomidat geschieht durch Esterhydrolyse in der Leber. Über längere Zeit anhaltende hohe Plasmaspiegel von Etomidat, wie sie bei der intramuskulären Applikation auftreten, können zur Absättigung der Leberesterasenkapazität und damit zu einem gewissen Kumulationseffekt führen (17, 23, 36, 97). Dies könnte neben der verzögerten Anflutungszeit auch ein Grund für die Verlängerung der Nachschlafzeit sein (40, 91).

Die ausgesprochene lineare Beziehung zwischen steigenden Alfentanildosen und der Rekonvaleszenzzeit verdeutlicht Abb. 1.

Dieses Ergebnis stimmt nicht mit dem von Seiler (93) überein. 31 Bastardhunden wurden steigende Dosen Alfentanil bei gleichbleibender Etomidatmenge intravenös injiziert. Die Rekonvaleszenzzeit und somit der Zustand der uneingeschränkten Bewegungsfähigkeit war bei den verschiedenen Alfentanildosierungen nahezu gleichbleibend. Die Phase der chirurgischen Toleranz verlängerte sich auch nicht, lediglich die Dauer der Ataxie und der Reflexausschaltung nahm um bis zu 8 Minuten zu. Daraus ergab sich bei Seiler für Alfentanil im Gegensatz zu Etomidat (47, 48) eine nicht lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Ergebnis ist in der jeweiligen Dosierung und Applikationsform zu sehen: bei intravenöser Injektion ist eine niedrigere Dosierung erforderlich als bei intramuskulärer oder intraperitonealer Verabreichung. Die Metabolisierungskapazität ist in diesem Falle ausreichend und die Rekonvaleszenzzeit bleibt auch bei steigenden Dosen gleich.

Im Gegensatz dazu scheint bei intramuskulärer und intraperitonealer Verabreichung die Enzymaktivität erschöpft, da mit höherer Dosierung gearbeitet werden muß. Als Folge davon nimmt die Rekonvaleszenzzeit mit steigender Alfentanildosierung zu.

Wie von Brown et al. (10) beschrieben, bewirkt Alfentanil insbesondere dann eine Atemdepression, wenn höhere Dosierungen gewählt oder wenn das Opioid in Kombination mit einem weiteren zentral dämpfenden Pharmakon verabreicht wird. Ein stark Atemfrequenz-verlangsamender

Effekt wird in den eigenen Untersuchungen bei der intramuskulären Injektion bereits bei einem Wert von 70 µg Alfentanil/kg KG in Verbindung mit 20 mg Etomidat/kg KG beobachtet. Bei einer höheren Dosierung von 150 µg Alfentanil sinkt die Atemfrequenz bis auf 20 Atemzüge/Minute. Die Atmung stabilisiert sich im weiteren Lauf des Versuchs nur sehr langsam.

Milde Exzitationserscheinungen treten bei intramuskulärer Applikation bei den meisten Tieren auf. Dosisunabhängige Myoklonien werden von Spanos et al. (96) für Etomidat bestätigt. Schwere konvulsionsähnliche Krämpfe des gesamten Körpers mit erhöhtem Muskeltonus und Tremor ausgedehnter Muskelgruppen, wie beim Menschen beschrieben (43, 60, 69), sind beim Meerschweinchen nicht beobachtet worden. Leichter Tremor einer oder mehrerer Gliedmaßen am Versuchsbeginn oder bis zur Wiedererlangung des positiven Stellreflexes waren zu verzeichnen. Auch beim Schaf (99) und beim Kaninchen (4) sind in unterschiedlicher Frequenz auftretende Muskelzuckungen nach der intravenösen Injektion aufgetreten. Beim Kaninchen konnte durch die Prämedikation mit Azaperon der Exzitationsanfälligkeit begegnet werden (4).

Bei der intramuskulären Injektion von Alfentanil/Etomidat zeigen alle Meerschweinchen heftigen Schmerz- und Abwehrreaktionen. Als ausschlaggebender Faktor ist dabei die Azidität der Lösung (der pH-Wert liegt je nach Alfentanildosis zwischen 2.04 und 2.68) verantwortlich zu machen. Beim Menschen traten Schmerzempfindungen am häufigsten bei Injektionen in periphere, kleinlumige Venen auf (27, 38, 43).

Die geeignetste Applikation eines Kurz-narkotikums ist die intravenöse Verabreichung, die beim Meerschweinchen unter Praxisbedingungen jedoch nicht möglich ist (35). Ein ähnlich schneller Wirkungseintritt kann auch intraperitoneal erzielt werden (8). Deshalb wurden an 15 Tie-

ren die oben genannten Narkotika als Konzentrat mittels intraperitonealer Injektion getestet. Die intraperitoneal verabreichte Narkose verlief wesentlich günstiger als die intramuskuläre. Die Anflutungsphase war deutlich kürzer; der Wirkungseintritt war zwischen der 2. und 3. Minute zu beobachten, im Gegensatz zur intramuskulären Applikation, wo die Reflexe erst um die 4. Minute ausgeschaltet waren. Jedoch waren auch hier die Ergebnisse, nämlich die Erzeugung einer belastbaren Narkose, nicht zufriedenstellend. Schmerzfreiheit konnte im Einzelfall bei einer Dosierung von 150 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG erzielt werden. Auch bei Dosissteigerung konnte kein Wert ermittelt werden, der eine chirurgische Toleranz mit noch tolerierbarer Atemfrequenz erzeugt: Bei einer Dosierung von 200 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG trat kurzzeitig Atemstillstand ein. Die Atmung setzte erst durch Brustkorbmassage wieder ein.

Die Abflutungszeit der intraperitoneal verabreichten Anästhetika ist verglichen mit der intramuskulären Injektion stark beschleunigt. So liegt die Rekonvaleszenzzeit bei 150 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG intraperitoneal im Durchschnitt bei 77 Minuten. Bei intramuskulärer Injektion gleicher Dosierung wurde ein Wert von 220 Minuten erreicht.

Nach dem Soehring'schen Gesetz ist bei subcutaner und intraperitonealer Injektion die Resorptionszeit umgekehrt proportional der angewendeten Konzentration und der injizierten Flüssigkeitsmenge.

Um die Resorptionszeit zu verkürzen, wurde deshalb das Narkotikum mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Im weiteren Teil der Untersuchungsreihe A wurden verschiedene Dosierungen Alfentanil mit 20 mg Etomidat/kg KG 1 : 9 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und intraperitoneal verabreicht. Zufriedenstellendere Werte traten bezüglich des aufgehobenen Muskeltonus auf. Die atemdepressive Wirkung

trat erwartungsgemäß auch bei dieser Verdünnung auf. Jedoch ist die Atemdepression weniger stark ausgeprägt, als bei der intraperitonealen Injektion mit unverdünntem Injektat.

Da die Verdünnung 1 : 9 aufgrund der relativ großen Menge an applizierter Narkotika nicht zu vertreten war, wurde im letzten Teil der Untersuchungsreihe A mit einem Injektat gearbeitet, das 1 : 4 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurde.

An 49 Tieren wurden drei verschiedene Dosierungen getestet. Die klinischen Beobachtungen richteten sich, wie bei allen Untersuchungen der Untersuchungsreihe A auf Atmung, Reflexe, Sedation, chirurgische Toleranz, Exzitationen und die Rekonvaleszenzzeit. Die besten Ergebnisse waren hier zu beobachten:

Bei beschleunigter Anflutungsphase waren mit einer Dosierung von 150 µg Alfentanil in Verbindung mit 20 mg Etomidat/kg KG 60 % der getesteten Tiere im Durchschnitt 19,5 Minuten schmerzfrei. Die Phase der chirurgischen Toleranz beginnt etwa in der 6. Minute und endet in der 25. Minute. Der Muskeltonus war dabei 22 Minuten aufgehoben und die Rekonvaleszenzzeit betrug im Durchschnitt 85 Minuten.

Auch bei intraperitoneal verabreichtem Injektat 1 : 4 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, ist das Maß der Atemfrequenzverlangsamung direkt abhängig von der Alfentanildosis bei gleichbleibender Menge an Etomidat. Steigende Alfentanildosen führen zu zeitlich immer früher auftretender verstärkter Atemfrequenzsenkung:

100 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG führen in der 14. Minute post injectionem zu einer Atemfrequenz von 39 Atemzügen/Minute. 150 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG reduzieren die Atemzüge auf 27 Atemzüge/Minute in der 8. Minute und bei einer Dosierung von 200 µg Alfentanil + 20 mg Etomidat/kg KG wird in der 6. Minute eine Atemfrequenz von 16 Atemzügen/Minute erreicht.

Bei der intramuskulären Injektion war selbst bei höheren Dosierungen die Atemfrequenz nie kleiner als 21 Atemzüge/Minute, jedoch sind die Wachwerte bei der intraperitonealen Injektion annähernd schon wieder in der 80. Minute post applicationem erreicht.

Die schnelle Abbaurate sowohl von Etomidat als auch von Alfentanil hat zur Folge, daß man im Vergleich zur intravenösen Dosis verhältnismäßig mehr an Substrat verabreichen muß (17, 23, 36, 81, 97). Das Verhältnis Etomidat i.v. : i.p. beträgt beim Schwein ca. 1 : 12.

Die Anflutungszeit von intramuskulär und intraperitoneal verabreichter Anästhetika ist verglichen mit der intravenösen Applikation verzögert. So ist der maximale Wirkungsgrad bei intravenöser Anwendung bei Hund, Kaninchen, Schaf und Ziege spätestens eine Minute nach der Injektion eingetreten (4, 93, 99).

Als Folge des Resorptionsproblems tritt bei der intramuskulären Injektion keine chirurgische Toleranz ein, bei der intraperitonealen Applikation des 1 : 4 verdünnten Injektats ist die chirurgische Toleranz erst ca. sechs Minuten post injectionem zu verzeichnen. Bei Rechl et al. (81), die mit unverdünntem Narkotikum beim Schwein intraperitoneal applizierten, trat die chirurgische Toleranz erst 10 - 15 Minuten post injectionem ein.

Die Dauer der chirurgischen Toleranz bei der Alfentanil-Etomidat-Narkose ist bei den verschiedenen Spezies abhängig von der Applikationsart und damit von der Schnelligkeit der Anflutungsphase bestimmt.

Intraperitoneale Injektion mit 1 : 4 verdünntem Injektat bewirkt beim Meerschweinchen Schmerzfreiheit von ca. 19,5 Minuten, bei der Ratte (11) ca. 20 Minuten. Bei intravenöser Applikation ist die Analgesie beim Hund (93)

durchschnittlich sechs Minuten, beim Kaninchen (4) fünf bis neun Minuten, beim Kalb (61) neun Minuten, bei Schaf und Ziege (99) durchschnittlich sechs Minuten.

Wie bereits erläutert, bedingt das Resorptionsproblem besonders bei intramuskulärer, aber auch bei intraperitonealer Injektion eine verlängerte Abflutungszeit und damit eine hinausgezögerte Rekonvaleszenzzeit. Besonders auffällig ist die lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei intramuskulärer Applikation (Abb. 1). Auch bei intraperitonealer Applikation mit 1 : 4 verdünntem Injektat ist die Dosiswirkung bezüglich der Rekonvaleszenzzeit linear (Abb. 6).

Die Narkoseverluste sowie das Nichtreagieren auf die Injektion müssen zum Teil als methodische Fehler erklärt werden. Die zuverlässige intraperitoneale Applikation des Medikamentes wird in der Praxis durch plötzliche Abwehrbewegungen der schreckhaften Tiere erschwert. Nach Merckenschlager und Hiller (66) können bei der intraperitonealen Applikation Fehlinjektionen bis zu 20 % auftreten, z. B. durch Injektionen in den Verdauungstrakt, subcutane Injektion, retroperitoneale Injektion und Injektion in die Harnblase oder in den Hodenfettkörper. Bei den Tieren, die post injectionem keine Reaktion zeigten, war durch eine wiederholte Applikation derselben Menge Anästhetika eine ausreichende Narkose mit oben beschriebener chirurgischer Toleranz zu erreichen.

Im labordiagnostischen Teil wurde die Auswirkung der Alfentanil-Etomidat-Narkose auf das Verhalten der Atem- und Kreislaufparameter, der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes untersucht. Das 1 : 4 verdünnte Injektat wurde dabei intraperitoneal verabreicht.

Der nach der Alfentanil-Etomidat-Injektion initial gesenkte mittlere arterielle Blutdruck sinkt während des Versuchs stetig.

Die Herzfrequenz ist während der Phase der chirurgischen Toleranz signifikant mit 298 Schlägen/Minute gegenüber dem Wert von 237 Schlägen/Minute erhöht; bis zur 90. Minute sinken die Werte auf 268 Schläge/Minute.

Die Zunahme der Herzfrequenz und den Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks beschreiben verschiedene Autoren (45, 83, 104) bei Etomidatinjektion beim Hund. Hohe Dosen von Alfentanil führen nach van der Water et al. (102) beim Hund zum Überwiegen der Sympathikusaktivität.

Periphere Gefäßerweiterung in Kombination mit einer Herzkontraktibilitätseinschränkung führen zum kompensatorischen Effekt der Herzfrequenzsteigerung (45, 102, 104).

Jedoch bewirken therapeutische Dosen von Alfentanil in Kombination mit Etomidat intravenös injiziert weder beim Hund (93) noch beim Kaninchen (4) die in den eigenen Untersuchungen beobachteten Veränderungen. Beim Hund bleiben beide Parameter bis zum Ende der Beobachtungszeit auf abgesenktem Niveau.

Die starken Kreislaufveränderungen beim Meerschweinchen können die Folge der Applikation hoher Substratdosen sein.

Während der Phase der chirurgischen Toleranz kommt es zu einer Atemdepression, die sowohl von Alfentanil (10, 14, 16) als auch von Etomidat (19, 69) herbeigeführt werden könnten. Nach einer Untersuchung von Renemann (84) ist dabei der Hauptanteil der atemdepressiven Wirkung dem Alfentanil zuzumessen. Etomidat übt wahrscheinlich eine potenzierende Funktion aus.

Dies führte zu einer anfänglichen Abnahme des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes, der von einem signifikanten Ansteigen des CO_2 -Partialdruckes und einer hochsignifikanten Erniedrigung des pH-Wertes begleitet war.

Ab der 25. bis 35. Minute, also zu Beginn der Aufwachphase, beginnt sich die Atmung wieder zu stabilisieren. Vertiefte und wieder beschleunigte Atmung lassen den Sauerstoffpartialdruck wieder ansteigen, der Kohlendioxidpartialdruck senkt sich und der pH erreicht alsbald wieder die Ausgangswerte.

Zur 60. und 90. Minute, also zum Ende der Aufwachphase, kann man einen deutlichen Hyperventilationseffekt vor allem an den überschießenden Sauerstoffpartialdruckwerten erkennen.

Aus dem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und dem Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks resultiert während der Phase der Analgesie sowohl eine Tendenz zur metabolischen Azidose, erkennbar am zunehmend negativen arteriellen Base Excess, als auch eine Tendenz zur respiratorischen Azidose, die sich im hochsignifikanten Abfall des arteriellen pH-Wertes und im Anstieg des PaCO_2 äußert.

In der Kombination Alfentanil-Etomidat beim Hund (93) und Schaf (99) waren die Ergebnisse ähnlich.

Das aktuelle Bicarbonat ist als wichtigstes Puffersystem im Stande, anästhesiebedingte Änderungen des Säure-Basen-Haushaltes (metabolische und respiratorische Azidose) im physiologischen Rahmen zu halten.

Ein Vergleich der unter ähnlichen Bedingungen durchgeführten Narkoseversuche mit Carfentanyl/Etomidat (77) und Alfentanil/Etomidat soll tabellarisch die Wertigkeit der beiden Anästhesiemethoden darstellen.

	Carfentanyl (n = 8)	Alfentanil (n = 12)
	(73, 77)	(eigene Untersuchung)
Dosierung	0,004 mg/kg KG	0,015 mg/kg KG (= 150 µg/kg KG)
Applikation	i.m.	i.p. 1 : 4 mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt
Schmerzreaktion bei Applikation	keine Angaben	keine
chir.Toleranz	20 - 25 min	19,5 min (6. - 25.5 Minute)
Exzitationen	keine Angaben	3 von 57 Tieren zeigen leichte Exzitationserscheinungen: Zucken d.Vorder-/Hintergliedmaße
aufgehobener Muskeltonus	positiv	22 Minuten bei 19 Tieren
Narkoseverluste	keine Angaben	3 Tiere
keine Reaktion	keine Angaben	5 Tiere
nicht schmerzfrei	keine Angaben	4 Tiere

	Carfentanyl (n = 8)	Alfentanil (n = 12)
mittlerer arterieller Blutdruck	nach 5 Minuten leichtes Absinken, relativ konstant	hochsignifikantes Abfallen vor allem am Versuchsende
Herzfrequenz	geringgradiges Ansteigen 15 min p.i., danach kontinuierliches, nicht signifikantes Sinken	signifikantes Ansteigen in der 5. Minute p.i., bis zum Versuchsende in der 90. Minute Absinken, jedoch bleibt die HF signifikant gegen den Wachwert erhöht.
Atemfrequenz	hochsignifikante Atemfrequenzverlangsamung 25 Minuten p.i., in der Aufwachphase gegenüber dem Wachwert hochsignifikant erniedrigt	hochsignifikantes Absinken der AF in der 5. Minute, langsames Ansteigen, in der Aufwachphase gegenüber dem Wachwert erniedrigt.
paO ₂	fällt statistisch nicht signifikant ab	in der 5. Minute p.i. nicht signifikantes Abfallen, dann langsames kontinuierliches Ansteigen bis zur 45. Minute, gegen das Versuchsende hochsignifikantes Ansteigen
paCO ₂	hochsignifikantes Ansteigen bis zur 45. Minute, bis zum Versuchsende bleibt der Wert gegenüber dem Wachwert erhöht	hochsignifikantes Ansteigen bis zur 5. Minute, ab der 25. Minute kontinuierliches Sinken des Wertes. Am Versuchsende Wachwert fast wieder erreicht.
HCO ₃ ⁻	nicht signifikante Änderung, ab der 45. Minute p.i. geringgradiges Ansteigen	bis zur 45. Minute kontinuierliches, nicht signifikantes Ansteigen, anschließend Abfallen, am Versuchsende in der 90. Minute Wachwert wieder erreicht.

	Carfentanyl (n = 8)	Alfentanil (n = 12)
pHa	hochsignifikantes Absinken des pH in der 35. Minute p.i., Wachwert wird am Versuchsende fast erreicht	bis zur 10. Minute hochsignifikantes Absinken, danach kontinuierliches Steigen, in der 90. Minute Wachwert wieder erreicht
BE	statistisch nicht signifikantes Absinken in der 35. Minute p.i.	hochsignifikantes Absinken in der 15. Minute p.i., am Versuchsende gegenüber Wachwert nicht signifikant erniedrigt.

Im Vergleich der beiden Fentanylabkömmlinge Carfentanyl (77) und Alfentanil beim Meerschweinchen ist der wichtigste Unterschied beider Anästhetika im Herz-Kreislauf-Verhalten zu sehen: Während bei der Applikation mit Carfentanyl der mittlere arterielle Blutdruck relativ konstant bleibt, sinkt er unter Alfentanil signifikant ab.

Die Herzfrequenz steigt bei Carfentanylapplikation zunächst geringgradig an, danach sinkt sie bis zu dem Versuchsende, um den Wachwert annähernd zu erreichen. Bei Alfentanilgabe ist die Herzfrequenz in der Phase der chirurgischen Toleranz signifikant gegenüber dem Wachwert erhöht, sinkt geringgradig, bleibt aber bis zum Versuchsende in der 90. Minute gegenüber dem Wachwert signifikant erhöht.

Alle übrigen Parameter weichen nicht signifikant voneinander ab.

Die Phase der chirurgischen Toleranz lag beim mittelpotenten Alfentanil bei ca. 19,5 Minuten, bei Carfentanyl bei 20 - 25 Minuten.

Insgesamt, vor allem wegen der labileren Herz- und Kreislaufverhältnisse bei der Alfentanil-Etomidat-Narkose sind die Ergebnisse der Carfentanyl-Etomidat-Narkose als günstiger zu bewerten.

Andernorts wurde von Böhm (7) das hier beschriebene Narkoseschema aufgegriffen und an 30 Meerschweinchen erprobt. Eineinhalb Minuten post injectionem tritt demnach die Allgemeinnarkose ein, die chirurgische Toleranz liegt bei ca. 20 Minuten. Die Aufwachphase wird mit einer halben bis einer Stunde angegeben. Benommenheit zeigen die Tiere bis zweieinhalb Stunden post injectionem. In der Aufwachphase zeigen die Tiere manchmal Exzitationerscheinungen: Ruderbewegungen der Vorderextremitäten und Muskelzittern. Letzteres wird als Kältezittern interpretiert.

Bei extrem ungünstiger Witterung, wie z. B. an Sommertagen mit extrem hohen Außen- und Innentemperaturen war die Aufwachphase um drei bis vier Stunden verlängert, und die Tiere zeigten einen zwei- bis dreistündige Benommenheit.

Letalität, die auf die Narkose zurückzuführen war, trat nicht auf.

Abweichende Ergebnisse eigener Laboruntersuchungen im Vergleich von praktischen Anwendungen können folgende Ursachen haben:

- veränderter bzw unterschiedlicher Biorhythmus:

Untersuchungen verschiedener Organfunktionen in Abhängigkeit von der Tages- oder Jahreszeit ergaben, daß diese biorhythmischen Schwankungen unterliegen, von denen neben zirkamensuellen und zirkaannualen vor allem zirkadiane Rhythmen bedeutsam sind. Biorhythmen können in allen Lebewesen - vom Einzeller bis zum Menschen - und auf allen Funktionsebenen - vom Gesamtorganismus bis zur Zelle - nachgewiesen werden, sie sind genetisch determiniert, jedoch von Umweltfaktoren beeinflussbar (71).

Es ist daher zu erwarten, daß auch Arzneimittelwirkungen solchen Rhythmen unterliegen.

Bei den eigenen Zielsetzungen wurden Tiere verwendet, die vor und während der Untersuchungen in künstlicher Umwelt gehalten wurden: Klimatisierte Tierställe mit künstlicher Beleuchtung garantierten einen konstanten Tag-Nach-Rhythmus, konstante Raumtemperatur mit konstanter Luftfeuchtigkeit.

- Unterschiedliche Applikationszeit:

Bei der Bewertung eines Arzneimittels und auch bei dessen Anwendung muß die Applikationszeit berücksichtigt werden: So liegt beim Menschen der analgetische Effekt verschiedener Dosen von Morphin (4 - 32 mg/kg KG) 30 Minuten post injectionem gemessen um 3.00 Uhr nachts um fast 100 % höher als um 15.00 Uhr (71).

Die Applikationszeit lag bei den eigenen Untersuchungen konstant zwischen 11.00 Uhr und 15.00 Uhr.

- Extreme Luftdruckverhältnisse:

Während der Versuchszeit lagen die Luftdruckwerte zwischen 949,3 mbar und 965,1 mbar. Statistisch verwertbare Zusammenhänge zwischen Luftdruck und Narkoseverhalten konnten jedoch aufgrund der zu geringen Anzahl von Untersuchungen nicht erkannt werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Im klinischen Teil der Arbeit wurde an 115 männlichen Meerschweinchen unterschiedlichen Gewichts die niedrigste Dosierung und Applikationsart für Alfentanil ermittelt, die in Verbindung mit 20 mg Etomidat/kg KG eine chirurgische Toleranz verursacht. Mit 150 µg Alfentanil/kg KG in Verbindung mit 20 mg Etomidat/kg KG 1 : 4 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und intraperitoneal verabreicht, konnte eine chirurgische Toleranz von durchschnittlich 19,5 Minuten erreicht werden. Die Rekonvaleszenzzeit betrug 85 Minuten im Durchschnitt.

Im labordiagnostischen Teil wurde die Auswirkung der Alfentanil-Etomidat-Narkose auf das Verhalten der Atem- und Kreislaufparameter, der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes von 12 Meerschweinchen untersucht.

Ergebnisse

Der mittlere arterielle Blutdruck fällt hochsignifikant ab, vor allem am Versuchsende in der 90. Minute.

Die Herzfrequenz steigt in der 5. Minute post injectionem signifikant an, bleibt am Ende des Versuchs gegen den Wachwert signifikant erhöht.

Das hochsignifikante Sinken der Atemfrequenz in der 5. Minute post injectionem führt initial zu einem geringen Sinken des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und zu einem hochsignifikanten Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks. Arterieller pH-Wert und Base Excess sinken initial hochsignifikant.

In der 90. Minute post injectionem ist die Atemfrequenz gegenüber dem Wachwert noch erniedrigt, der arterielle Sauerstoffpartialdruck ist hochsignifikant erhöht und der arterielle Kohlendioxidpartialdruck, pH-Wert und Base Excess haben sich dem Wachwert wieder angenähert.

Trotz der atem- und kreislaulabilen Eigenschaften scheint die Kombination Alfentanil-Etomidat als Kurz-narkose geeignet. Ein primär zufriedenstellendes Ergebnis konnte jedoch nur bei 60 % der getesteten Tiere erreicht werden, was in erster Linie auf Fehlinjektionen bei der i.p. Applikation zurückzuführen ist. Der Nachteil der oben beschriebenen Applikationsform ist die eingeschränkte Steuerbarkeit.

6. SUMMARY

Anesthesia in the guinea-pig with Alfentanil/Etomidat

The lowest dosage of Alfentanil-Etomidat/kg BW which provides surgical anesthesia was determined on 115 male guinea-pigs of different weights.

Intraperitoneal administration of 150 µg Alfentanil/kg KG combined with 20 mg Etomidat/kg BW, diluted 1 : 4 with saline provided surgical anesthesia of 19.5 minutes duration on average. After 85 minutes the animals had fully recovered again.

The second part of this study examined the effect of the Alfentanil-Etomidat combination on respiration and circulation in 12 guinea-pigs.

Results:

The mean arterial pressure decreased highly significantly especially at the end of the trial in the ninetieth minute.

The heart rate increased significantly in the fifth minute after injection and stays high till the end of the trial in relation to the conscious value. Five minutes after injection, the respiratory rate dropped significantly.

This lead initially to a moderate decrease of the arterial oxygen partial pressure and to a highly significant increase of the arterial carbon dioxyd pressure. Arterial pH-values and base excess dropped initially.

90 minutes after the injection the respiratory rate was lowerd in relation to the conscious value. While the arterial oxygen partial pressure stays significantly increased, the arterial carbon dioxid pressure, the pH-value and the base excess again approach the pre-anesthetic.

Though the combination anesthesia with Alfentanil/ Etomidat causes unstable respiration and circulation it can be recommended as a relative good anesthesia. However, satisfactory results could be attained only with 60 % of the tested animals, due to the well known technical difficulties of intraperitoneal injection.

The disadvantage of the described way of administration is the difficulty to control the depth of anesthesia.

7. LITERATUR

- 1 Bachmeier, J.:
Klinische Erfahrungen mit der Azaperon-Etomidate-Narkose
beim Läufer Schwein in der experimentellen Chirurgie unter
Praxisverhältnissen.
Vet. Med. Diss., München 1984
- 2 Baiker-Heberlein, M.; P. Kenins, H. Kikillus, H.-M.
Meinck, E.D. Schomburg:
Investigations on the site of the central nervous action
of the short-acting hypnotic agent R-(r)-ethyl-1-(α -me-
thyl(-benzyl)imidazole-s-carboxylate (etomidate) in cats.
Anästhesist 28, 78-84 (1979)
- 3 Barnes, C.D.; B. Eltherington:
Drug dosage in laboratory animals. A handbook.
University of California Press-Berkely and Los Angeles,
1965
- 4 Bauer, M.:
Untersuchungen zur Kurzzeit-Kombinationsnarkose mit Al-
fentanil und Etomidat beim Kaninchen.
Vet. Med. Diss., München 1984
- 5 Bettendorf, U.:
Peritoneale Resorption über die Lymphbahnen des Zwerch-
fells.
Dtsch. med. Wschr. 104, 1143-1145 (1979)
- 6 Beyer, K.; K.H. Stutzmann, J.W. Hafford:
The relation of vitamin C to anesthesia.
Surg. Gynec. Obstet. 79, 49 (1944)

- 7 Böhlm, M.:
Aktive und passive Immunisierung gegen die Mykotoxine
T 2-Toxin und Diazetoxisarpenol.
Vet.Med.Diss., München, in Vorbereitung
- 8 Bolz, W.:
Allgemeinnarkose beim Tier.
Enke-Verlag Stuttgart 1961
- 9 Bovill, J.G.; P.S. Sebel, C.C. Blackburn, J. Heykunds:
Kinetics of Alfentanil and Sufentanil. A comparison.
Ann. Meeting A. Soc. Anesth., New Orleans, Oct. 1981
- 10 Brown, J.H.; B.J. Pleuvry, B. Kay:
Respiratory effects of a new opiate analgesic, R 39209
in the rabbit: a comparison with Fentanyl.
Brit. J. Anaesth. 52, 1101-1106 (1980)
- 11 Bubmann, H.:
Die Narkose mit Alfentanil und Etomidate bei der Ratte.
Vet. Med. Diss., München, in Vorbereitung
- 12 Cannel, H.:
Pentobarbitone sodium anesthesia for oral and immuno-
logical procedures in the guinea pig.
Lab. Anim. 6, 55 (1972)
- 13 Colpaert, F.C.; C.J.E. Niemegeers:
Pharmacology of the combined administration of Etomidate
with Fentanyl, Droperidol or Chlordiazepoxide.
Unpublished Report, Janssen Pharm. (1974)
- 14 De Castro, J.:
Analgesic anaesthesia with R 39209, a new short-acting
morphinomimetic (first clinical trial).
Unpublished Report, Janssen Pharm. (1977)

- 15 De Castro, J.; A. van de Water, L. Wouters, R. Xhonneux, R. Reneman, B. Kay:
Comparative study of cardiovascular, neurological and metabolic side effects of eight narcotics in dogs.
Acta Anaesth. Belg. 30, 5-99 (1979)

- 16 De Castro, J.:
The clinical utilization of R 39209 in analgesic anaesthesia, a new morphinic with a short duration of action.
Unpublished Report, Janssen Pharm.

- 17 Dimigen, J.; I. Reetz:
Versuche zur Schmerzausschaltung beim Schwein mit dem Neuroleptikum Azaperon und dem Hypnotikum Metomidat.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 77, 470-473 (1970)

- 18 Doenicke, A.; W. Lorenz, R. Beigl, H. Bezecky, G. Uhlig, L. Kalmar, B. Praetorius, G. Mann:
Histamine release after intravenous application of short-acting hypnotics: a comparison of Etomidate, Althesin (CT 1341) and Propanidid.
Brit. J. Anaesth. 45, 1097-1104 (1973)

- 19 Doenicke, A.; E. Wagner, K. H. B etz:
Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v.-Hypnotica (Propanidid, Etomidate und Methohexital)
Anaesthesist 22, 353-356 (1973)

- 20 Downing, J.W.; R.R. Bully, J.G. Brock-Utne, P. C. Houlton:
Etomidate for induction of anaesthesia at caesarean section. Comparison with thiopentone.
Brit. J. Anaesth. 51, 135 (1979)

- 21 Erhardt, W.; G. Neumann, U. Pfeiffer, M. Birk, G. Blümel:
Die Kombination von Etomidate und Fentanyl als Kurz-
und Einleitungsnarkose beim Hund in der experimentellen
Medizin.
Anaesthesist 27, 228-233 (1978)

- 22 Erhardt, W.; I. Wriedt-Lübbe, M.-L. Schmeller, G. Neu-
mann, Ch. Pfeiffer, U. Pfeiffer, W. Tölle, G. Blümel:
Anaesthesiologische Erfahrungen in der experimentellen
Chirurgie.
Anaesthesist 28, 359-367 (1979)

- 23 Erhardt, W.; M. Hebestedt, H. Rechl, V. Riedl, J. Bach-
meier, W. Bollwahn, H. Schebitz, G. Blümel:
Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein mit Azaperon
(R 1929) i.m. und Etomidate (R 16660) i.v.
Tierärztl. Umschau 38, 463-468 (1983)

- 24 Famewo, C.E.; C.O. Odugbesan:
Further experience with etomidate.
Canad. Anaesth. Soc. J. 25, 130-132 (1978)

- 25 Famewo, C.E.; J.A.O. Magbagbeola, I.A. Ogemark:
Plasma potassium, sodium and blood sugar following
Etomidate and suxamethonium.
Anaesthesia 34 (3) 278-280 (1979)

- 26 Frey, R.; S. Krause, M. Siggel:
Die Barbituratnarkose. Kombination von Barbitursäure-
derivaten und Mechanismen zu Narkosezwecken am Tier.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 64, 180 (1957)

- 27 Gooding, J.M.; G. Corssen:
Etomidate: an ultrashort-acting nonbarbiturate agent
for anaesthesia induction.
Anaesth. Analg. 55, 286-289 (1976)

- 28 Green, C.J.:
Neuroleptanalgesic drug combination in the anesthetic management of small laboratory animals.
Lab. Anim. 9, 161 (1975)
- 29 Green, C.J.; M.J. Halsey, S. Precious, B.Wardley-Smith:
Alphaxolone - alphadolone anaesthesia in laboratory animals.
Lab. Anim. 12, 85-89 (1978)
- 30 Gruber, F.:
Immunologie der Versuchstierkunde.
Paul Parey Verlag Berlin und Hamburg 1975
- 31 v.d.Gulden, W.J.I.:
Versuchstiere und Versuchstiertechnik.
Nr. 4, Veröffentlichung der Gesellschaft für Versuchstierkunde, Basel 1975
- 32 Hall, L.W.; K.W. Clarke:
Veterinary anesthesia.
Baillière Tindall, London (1983)
- 33 Hamp, W.:
Die Droperidol-Carfentanyl-Etomidate-Narkose beim Hund.
Vet.Med.Diss. München (1981)
- 34 Hartung, E.; G.Merten:
Beeinflussung der Atmung durch kombinierte Gabe von Alfentanil und Etomidate.
Zentraleurop.Anästhesiekongreß, Berlin 1981
- 35 Hauke, H.:
Einführung in die Versuchstierkunde.
S.Hirzel-Verlag Leipzig-München (1966)

- 36 Hebestedt, M.:
Die Anästhesie beim Schwein unter Azaperon-Etomidat.
Med. Vet. Diss., München (1983)
- 37 Hempelmann, G.; W. Hempelmann, S. Piepenbrock, W.
Oster, G. Karliczek:
Die Beeinflussung der Blutgase und Hämodynamik durch
Etomidate bei myokardial vorgeschädigten Patienten.
Anaesthesist 23, 423-429 (1974)
- 38 Hendry, J.G.B.; B.M. Miller, N.W. Lees:
Etomidate in a new solvent: a clinical evaluation.
Anaesthesia 32, 996-999 (1977)
- 39 Heykants, J.:
The distributon, metabolism and excretion of etomidate
in the rat. Comparative pharmacokinetic study of the
two optical isomers of etomidate.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Section 11 (1974)
- 40 Heykants, J.J.P.; W.E.G. Meuldermans, L.J.M. Michiels,
P.J. Levi, P.A.J. Janssen:
Distribution, metabolism and excretion of Etomidate
a short-acting hypnotic drug in the rat.
Comparative study of (R)-(r) and (S)-(-)-Etomidate.
Arch. Int. Pharmacodyn. 216, 113-129 (1975)
- 41 Heykants, J.; W. Meuldermans, M. Michiels:
Pharmacokinetic features of intravenous Alfentanil
(R 39209) in rats, dogs and man.
Res.Prod.Inf.Serv.,Precl.Res.Rep. R 39209/11 (1981)
- 42 Hoar, R.M.:
Anaesthesia in the guinea pig.
Fed.Proc. 28, 1517 (1969)

- 43 Holdcroft, A.; M. Morgan, J.G. Whitmann, L.Lumley:
Effect of dose and premedication on induction complications with Etomidate.
Brit. J. Anaesth. 48, 199-205 (1976)
- 44 Hughes, R.L.; J.E. Mackenzie:
An investigation of the centrally and peripherally mediated cardiovascular effects of Etomidate in the rabbit.
Brit. J. Anaesth. 50, 101-108 (1978)
- 45 Jageneau, A.H.M.; R. Xhonneux, R.S. Reneman :
Cardiovascular effects of the intravenously injected short-acting hypnotics Etomidate, Methohexital and Propanidid in unanaesthetized dogs.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv. Section 11 (1973)
- 46 Janiak, M.:
Das endokrine System bei der Fortpflanzung der Versuchs- und Nutztiere und des Menschen.
W - Schaper-Verlag Hannover 1971
- 47 Janssen, P.A.J.; C.J.E.Niemegeers, K.H.L. Schellekens, F.M. Lenaerts:
Etomidate: R-(+)ethyl-1-(α -methyl-benzyl)-imidazole-5-carboxylate (R 16659), a potent, short-acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats.
Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 21, 1234-1243 (1971)
- 48 Janssen, P.A.J.; C.J.E. Niemegeers, R.P.H. Marsboom:
Etomidate, a potent non-barbiturate hypnotic. Intravenous Etomidate in mice, rats, guinea-pigs, rabbits and dogs.
Arch. Int. Pharmacodyn. 214, 92-132 (1975)

- 49 Janssen, F.:
Alfentanil (R 39209), a potent extremely short-acting analgesic for intravenous use in anaesthesia.
VII. Int. Symp. Med. Chem., Abstr. P.68, Torremolinos (1980)
- 50 Janssen-Pharmaceutica:
Embryotoxicity and Teratogenicity study in wistar rats. (Peri- and postnatal study) (Segm. III).
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep. 925 (1980)
- 51 Janssen-Pharmaceutica:
Male and female fertility study in wistar rats. (Segm. I).
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep. 923 (1980)
- 52 Janssen-Pharmaceutica:
Subacute oxity study in beagle dogs (repeated dosage for 1 month).
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep. 922 (1980)
- 53 Janssen-Pharmaceutica:
Alfentanil (R 39209), a potent, extremely short-acting and safe intravenous narcotic analgesic.
Investigational New Drug Brochure, First Edition - Sept. 1981
- 54 Janssen, P.A.J.:
Potent, new analgesics, tailor-made for different purposes.
Academic Lecture at the Symposium: "Milestones in Anaesthesia 1940-1980", Univ. of Lund, Sweden (1981)

- 55 Kay, B.:
A dose-response relationship for etomidate with some
observations on cumulation.
Brit. J. Anaesth. 48, 213-216 (1976)
- 56 Kay, B.:
A clinical assessment of the use of etomidate in children.
Brit. J. Anaesth. 48, 207-209 (1976)
- 57 Köhler, D.; M. Madry, H. Heinicke:
Einführung in die Versuchstierkunde.
Band II, Gustav-Fischer-Verlag, Jena 1978
- 58 Kuschinsky, G.; H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974
- 59 Lane-Petter, W.:
Animals for Research.
Academic Press, London and New York 1963
- 60 Lees, N.W.; J.G.B. Hendry:
Etomidate in urological outpatient anaesthesia.
Anaesthesia 32, 592-602 (1977)
- 61 Limmer, R.:
Kurz-und Einleitungsnarkose mit Alfentanil und Etomidate
beim Kalb.
Vet. Med. Diss. , München, in Vorbereitung
- 62 Maykut, M.O.:
The combined action of Pentobarbital and Meperidine
and of Procaine and Meperidine in guinea pigs.
Canad. Anaesth. Soc. J.S.2, 161 (1955)

- 63 Mc Clain, D.A.; C.C. Hug:
Intravenous Fentanyl kinetics.
Clin. Pharmacol. Ther. Vol. 28 No 1, 106-114 (1980)
- 64 McIntosh, B.M.; J. Lumley, M. Morgan, P. Stradling:
Methohexitone and etomidate for bronchoscopy.
Anaesthesia 34(3), 239-244 (197)
- 65 McIntyre, J.W.R.:
An introduction to general anaesthesia of experimental
animals.
Department of Anaesthesia and Surgical Medical Research
Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta /
Canada 1960
- 66 Merckenschlager, M.; H.H. Hiller:
Schmerzausschaltung bei Laboratoriumstieren.
Berl.-Münchn. Tierärztl. Wschr. 88, 289 (1975)
- 67 Meuldermans, W.; R. Herkmans, R. Hendricks, R. Woesten-
borghs, J. Thijssen, F. Lenaerts, J. Heykants:
Plasma levels, excretion and metabolism of Tritium-
labelled Alfentanil after intravenous administration
in dogs.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Preclin. Res. Rep.
R 39209/12 (1980)
- 68 Michiels, M.; R. Hendricks, L. Michielsen, J. Heykants,
F. Lenaerts:
Plasma levels and tissue distribution of Alfentanil
(R 39209) in the male wistar rat after a single intra-
venous dose of 0.16 mg/kg.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Preclin. Res. Rep.
R 39209/13 (1981)

- 69 Morgan, N.; L. Lumley, J. Withman:
Etomidate: a new water soluble nonbarbiturate intra-
venous induction agent.
Lancet 1, 955-956 (1975)
- 70 Müller, G.; R. Kiesig:
Einführung in die Versuchstierkunde. Band I.
Gustav-Fischer-Verlag, Jena 1978
- 71 Mutschler, E.:
Atenolol-Wirkungen - Ein Lehrbuch der Pharmakologie.
Wiss.Verl.-Ges. Stuttgart 1981
- 72 Nagel, M.L.; W.W. Muir, K. Nguyen:
Comparison of the cardiopulmonary effects of Etomidate
and Thiamylal in dogs.
Am. J. Vet. Res. 40, 193 - 196 (1979)
- 73 Neumann, J.; W. Eichardt, S. Oberhuber, R. Fritsch,
G. Blümel:
A new highly potent and short-acting analgesic Car-
fantanyl (N 15700) in combination with the hypnotic
agent Etomidate (N 26490) as a method of anaesthesia
in guinea pigs.
Res. Exp. Med. 177, 135-143 (1980)
- 74 Niemegeers, C.J.E.:
N 19700, a potent and very short-acting morphine
like analgesic.
Janssen Res. Prod. Int. Serv. Preclin. Res. Rep.
R 39201/1 (1977)
- 75 Niemegeers, C.J.E.:
Complete and irreversible antagonism of the effects
of Alfentanil by a single dose of Naloxone.
Janssen Res. Prod. Int. Serv., Preclin. Res. Rep.
R 39209/16 (1981)

- 76 Niemegeers, C.J.E.; P.A.J. Janssen:
Alfentanil (R 39209), a particularly short-acting intravenous narcotic analgesic in rats.
Drug Dev. Res. 1, 83-88 (1981)
- 77 Oberhuber, B.:
Die Narkose beim Meerschweinchen mit Carfentanyl und Etomidate.
Vet. Med. Diss., München (1981)
- 78 Oji, E.; A. Holdcroft:
The ocular effects of etomidate.
Anaesthesia 34(3), 149-245 (1979)
- 79 Ott, D.:
Untersuchungen zur Blutgerinnung und Leukozytenzahl der Ratte unter verschiedenen Narkosemethoden und Blutentnahmetechniken.
Vet. Med. Diss., München (1981)
- 80 Pfeifer, G.; G. Tauberger, J. Schulte am Esch:
Wirkungen von Etomidate auf den zentralen Sympathikotonus, die Atmung und den Kreislauf im Tierexperiment.
Prakt. Anaesth. 13, 495-501 (1978)
- 81 Rechl, H.; W. Erhardt, M. Hebestedt, J. Bachmeier, V. Riedl, W. Bollwahn, H. Schebitz, G. Blümel:
Die Narkose beim Läufer Schwein mit Azaperon (R 1929) i.m. und Etomidat (R 16660) intraperitoneal.
Tierärztl. Umschau 39, 80 - 93 (1984)
- 82 Remmele, W.; A.E. Richter, T. Wildenhof:
Experimentelle rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zur Resorption von Zellen aus dem Bauchraum.
Klin. Wschr. 53, 913 (1975)

- 83 Reneman, R.S.; A.H.M. Jageneau, R. Xhonneux, P. Laduron:
The cardiovascular pharmacology of Etomidate (R 26490)
a new potent and short-acting intravenous hypnotic
agent .
Excerpta medica Amsterdam, Series No. 347, 152-156 (1974)
- 84 Renemann, R.S.; W. van Garven, R. Krueger, R. Xhonneux:
Interaction between Etomidate and Droperidol and Etomi-
date and Fentanyl.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep.
R 16659/8 (1977)
- 85 Rifat, K.; Z. Gamulin, M. Gemperle:
Effets de l'Etomidate sur la utilisation et les gaz
du sang.
Ann. Anaesth. Franc. XVII, 11, 1217-1220 (1976)
- 86 Robinson, S.C.:
Observations on the peritoneum as an absorbing surface.
Am. J. Obstet. Gynec. 83, 446 (1967)
- 87 Rummel, W.; E. Seifen:
Narkose, Injektion und Blutentnahme bei Versuchstieren.
Klin. Wschr. 13, 324 (1975)
- 88 Scholz, C.:
Die Anästhesie bei der Ratte mit Carfentanyl (R 35799)
und Etomidate (R 26490).
Vet. Med. Diss., München (1980)
- 89 Schomburg, E.D.; M. Baiker-Heberlein:
Neurophysiologische Untersuchungen zur zentralvenösen
Wirkung des Hypnotikums Etomidate an der Katze.
Anaesthesist 24, 269-272 (1975)

- 90 Schubert, G.; B. Schubert:
Die Kombination Alfentanil-Etomidate als Einleitung
zur Inhalationsnarkose
In Vorbereitung
- 91 Schüttler, J.; M. Wilms, P.M. Lauven, H. Stoeckel,
A. Koenig:
Pharmakinetische Untersuchungen über Etomidate beim
Menschen.
Anaesthesist 29, 658-661 (1980)
- 92 Schüttler, J.; H. Stoeckel:
Alfentanil (R 39209), ein neues kurzwirkendes Opioid.
Anaesthesist 31, 10-14 (1982)
- 93 Seiler, R.:
Die Kurznarkose beim Hund mit Alfentanil und Etomidate.
Vet. Med. Diss., München (1982)
- 94 Simmons, M.C.; L.H. Smith:
An anaesthetic unit for small laboratory animals.
J. Appl. Physiol. 25, 3, 324 (1968)
- 95 Soma, L.W.:
Textbook of veterinary anaesthesia.
The Williams and Wilkins Company, Baltimore 1971
- 96 Spanos, A.; H.H. Chiu, C.Y. Tye:
Effects of Etomidate given in repeated doses.
Anaesth. Intens. Care 6, 337-341 (1978)
- 97 Symoens, J.; L.J. van Gestel:
Klinische Prüfung des Kombinationsanästhetikums Azaperon-
Metomidat beim Schwein.
Tierärztl. Umschau 28, 562-566 (1973)

- 98 Tober-Meyer, B.:
Vorschläge zur Narkose bei Kaninchen, Meerschweinchen
und kleinen Nagern.
Kleintierpraxis 22, 335-346 (1977)
- 99 Tonzer, G.:
Kurz- und Einleitungsnarkose mit Alfentanil und
Etomidate bei Schaf und Ziege.
Vet. Med. Diss., München (1984)
- 100 Urdinovic, S.; K. Karnossos:
Experience with Etomidate, a hypnotic for induction of
anaesthesia.
J. Int. Med. Res. 6 (6), 452-454 (1978)
- 101 Wagner, J.E.; P.J. Manning:
The biology of the guinea pig.
Academic Press, London und New York 1976
- 102 Van de Water, A.; Z. Wouters, R. Xhonneux, R. S. Reneman:
The cardiac and hemodynamic effects of intravenous use
of R 39209 in closed chest of dogs.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Preclin. Res. Resp.
R 39209/17 (1981)
- 103 Wasel, E.:
Narkose bei kleinen Heimtieren.
Der praktische Tierarzt, 58, 128-131 (1977)
- 104 Weymar, A.; F. Eigenheer, J.W. Gethmann, A. Reinecke,
D. Patschke, J. Tarnow, J.B. Brückner:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Eto-
midate (R 26490-Sulfat) auf den Kreislauf und die myo-
kardiale Sauerstoffversorgung.
Anaesthesist 25, 150-157 (1974)
- 105 Westhues-Fritsch:
Die Narkose des Tieres, Band II.
Paul-Parey-Verlag, Berlin 1961.

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. H. Schebitz, Vorstand der Chirurgischen Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Universität München, danke ich für die Überlassung des Themas und für seine fachliche Beratung.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. G. Bissel, Direktor des Institutes für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und die jederzeit gewährte Unterstützung.

Besonders herzlich sei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt gedankt, der mit seinem fachlichen Wissen und organisatorischem Engagement die Durchführung der Arbeit gewissenhaft betreute.

Allen Mitarbeitern des Institutes für Experimentelle Chirurgie danke ich für ihr Entgegenkommen.

Schließlich möchte ich der Fa. JANSSEN PHARMACEUTICA, Beerse, Belgien, für die Bereitstellung von Medikamenten und Sachmitteln danken.

LEBENS LAUF

Gerhart Pfeufer, geboren am 14.05.1952 in Schwabach.

Eltern:	Dr. Helmut Pfeufer, Annemarie Pfeufer, geb. Kluge
1958 - 1962	Besuch der Volksschule in Abenberg
1962 - 1970	Besuch des Adam-Kraft-Gymnasiums in Schwabach
1971	Sprachaufenthalt in Dublin
1972 - 1973	Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Roth
Mai 1973	Abitur
1973 - 1974	Zivildienst im Kinderzentrum des Bezirks Oberbayern in München
1975	Beginn des Studiums der Tiermedizin an der Universität München
1981	Approbation
1981	Assistent in Gemischttierpraxis
1982	Beginn der Doktorarbeit
1983	Besuch des Seminars für Tropenveterinärmedizin in Berlin

